



SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

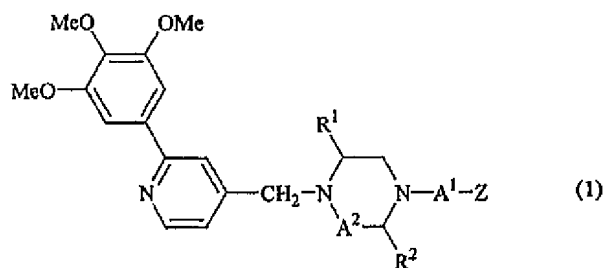
添付公開書類:

— 国際調査報告書

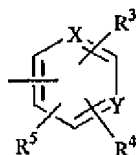
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

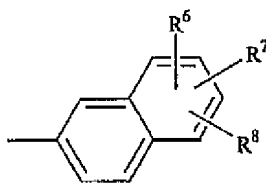
本発明は、次の一般式 (1)



[式中、 A^1 は $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-CH=CH-$ 、 $-CO-(CH_2)_n-$ 又は $-CO-(CH_2)_n-CH=CH-$ (式中、 n は 0~3 の数を示す) を示し;
 A^2 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CO-$ 又は $-CH(CH_3)-$ を示し;
 R^1 及び R^2 は水素原子又はアルキル基等を示し; Z は式 (2) 又は (3)



(2)



(3)

(式中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は同一又は異なって水素原子、アルキル基等を示し; X 及び Y は同一又は異なって $=CH-$ 又は $=N-$ を示す) を示す。ただし、 R^1 及び R^2 が同時に水素原子のとき、 Z は 3, 4, 5-トリメトキシフェニル基ではない。]

で表される環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物を有効成分として含有する癌治療薬に関する。

明 細 書

癌の処置方法

技術分野

本発明は新規な癌の治療薬及び処置方法に関する。

背景技術

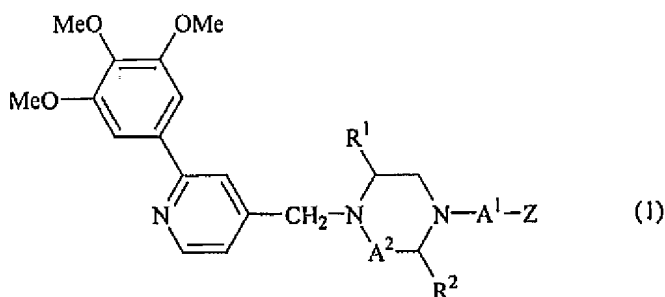
従来、癌の化学療法剤として数多くの薬剤が研究され、上市されている。しかし、いずれの薬剤も一部の癌種のみには有効でなかったり、重篤な副作用が生じたりするなど、未だ十分満足できるものではない。また、実際の臨床の現場では、一種の抗癌剤だけで治療することは少なく、作用機序の異なる複数の抗癌剤を組み合わせる治療が多い。

発明の開示

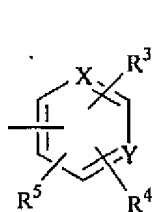
従って、従来の抗癌剤とは異なる作用機序に基づく抗癌剤の開発が望まれている。

そこで本発明者らは、培養細胞系を用いて癌細胞増殖抑制作用を有する物質を探索してきた結果、全く意外にも後記一般式（１）で表される化合物群が、優れた癌細胞増殖抑制作用を有し、癌治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

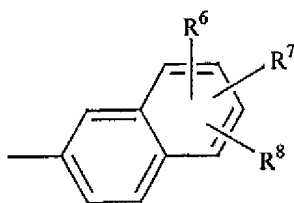
すなわち本発明は、次の一般式（１）



[式中、 A^1 は $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-CH=CH-$ 、 $-CO-(CH_2)_n-$ 又は $-CO-(CH_2)_n-CH=CH-$ （式中、 n は0～3の数を示す）を示し； A^2 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CO-$ 又は $-CH(CH_3)-$ を示し； R^1 は水素原子又はアルキル基を示し； R^2 は水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、カルボキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、アミノアルキル基又はグアニジノアルキル基を示し； Z は式（2）又は（3）



(2)



(3)

（式中 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、又はニトロ基を示し； R^5 は、水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ナフチル基、又はアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基及びフェニル基から選ばれる1～3個が置換していてもよいフェニル基を示し； X 及び Y は同一又は異なって $=CH-$ 又は $=N-$ を示す）を示す。ただし、 R^1 及び R^2 が同時に水素原子のとき、 Z は3，4，5-トリメトキシフェニル基ではない。]

で表される環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物の有効量を投与することを特徴とする癌の処置方法を提供するものである。

また、本発明は上記環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物を有効成分として含有する癌治療薬を提供するものである。

さらに本発明は上記環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物、及び薬学的に許容される担体を含有する癌治療用医薬組成物を提供するものである。

さらに本発明は上記環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物の癌治療薬製造のための使用を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

R^1 及び R^2 で示されるアルキル基としては、 C_1-C_6 -アルキル基が好ましく、具体的にはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基が挙げられるが、特にメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基等が好ましい。

R^2 で示されるヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル基が好ましく、具体例としてヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、6-ヒドロキシヘキシル基が挙げられ、特にヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル基、3-ヒドロキシプロピル基が好ましい。アリールアルキル基としては、 C_6-C_{10} -アリール- C_1-C_6 -アルキル基が好ましく、具体的にはベンジル基、フェネチル基等のフェニル- C_1-C_6 -アルキル基が挙げられる。ヘテロアリールアルキル基としては、ヘテロ原子として1又は2個の窒素原子を有する5又は6員のヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキル基が好ましい。より好ましくはピリジル- C_1-C

$_6$ -アルキル基、ピリミジル- C_1-C_6 -アルキル基、イミダゾリル- C_1-C_6 -アルキル基、ピロリル- C_1-C_6 -アルキル基等が挙げられる。カルボキシアルキル基としては、カルボキシ- C_1-C_6 -アルキル基が好ましく、具体的にはカルボキシメチル基、カルボキシエチル基等が挙げられる。カルバモイルアルキル基としては、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル基が好ましく、具体的にはカルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基等が挙げられる。アミノアルキル基としてはアミノ- C_1-C_6 -アルキル基が好ましく、具体的にはアミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。グアニジノアルキル基としてはグアニジノ- C_1-C_6 -アルキル基が好ましく、具体的にはグアニジノメチル基、グアニジノエチル基、グアニジノプロピル基等が挙げられる。

A^1 で示される基のうち、 $(CH_2)_n$ としては、メチレン、エチレン及びトリメチレンが好ましい。 $(CH_2)_n-CH=CH$ としては、 $CH_2CH=CH$ 、 $(CH_2)_2CH=CH$ 、 $(CH_2)_3CH=CH$ が好ましい。 $CO(CH_2)_n$ としては CO 、 $COCH_2$ が好ましい。 $CO(CH_2)_nCH=CH$ としては、 $COCH=CH$ が好ましい。

A^2 は CH_2 、 CH_2CH_2 、 CO 又は $CH(CH_3)$ を示すが、 CH_2 、 CH_2CH_2 が特に好ましい。

$R^3 \sim R^8$ で示されるアルキル基としては、 C_1-C_6 -アルキル基が好ましく、具体的にはメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 $tert$ -ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基が挙げられるが、特にメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 $tert$ -ブチル基等が好ましい。

$R^3 \sim R^8$ で示されるアルコキシ基としては C_1-C_6 -アルコキシ基が好ましく、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、 n -ブトキシ基、イソブトキシ基等が挙げられるが、特にメトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基が好ましい。 $R^3 \sim R^8$ で示されるハロゲン原子としては、塩素原子、臭素原子、

フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

R^5 はアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基及びフェニル基から選ばれる1～3個が置換していてもよいフェニル基であってもよく、当該フェニル基上の置換基も上記アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子と同様のものが例示できる。

式(2)におけるX及びYを有する環としては、ベンゼン環、ピリジン環及びピリミジン環が挙げられる。

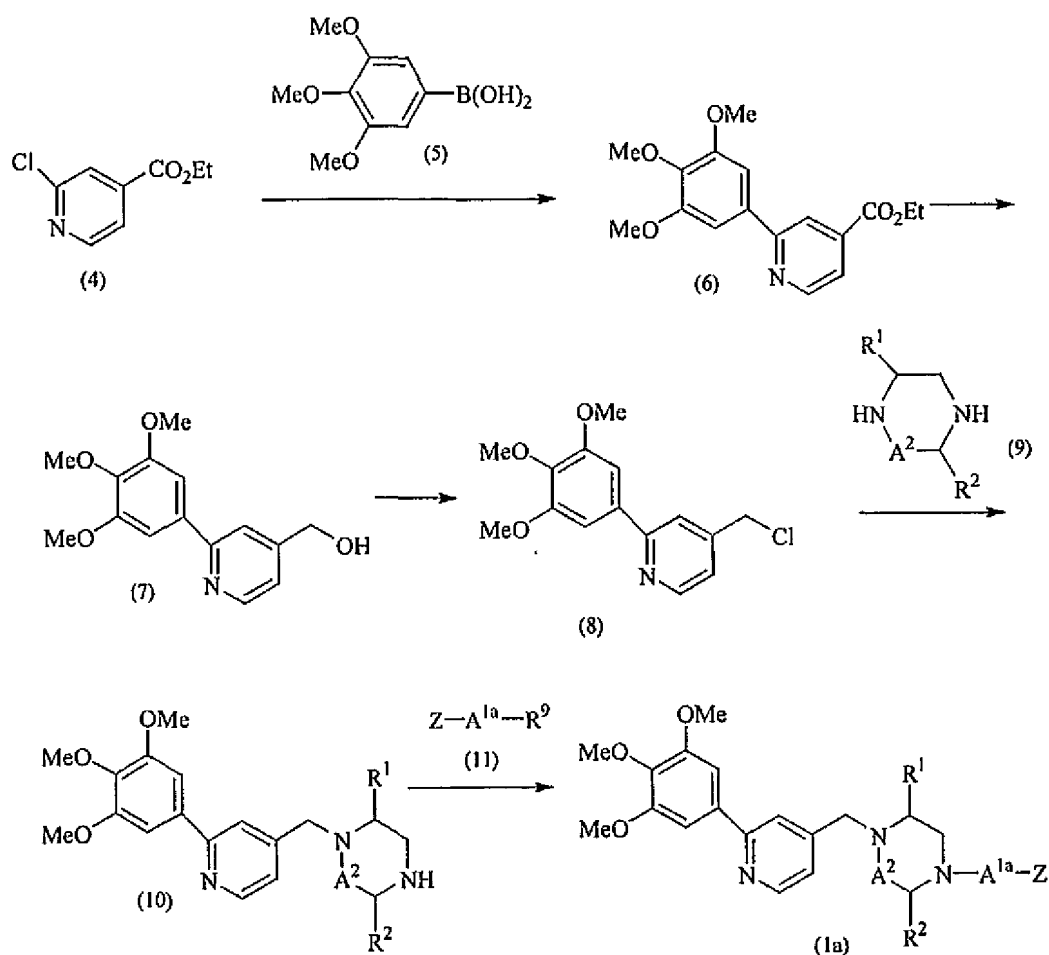
ただし、 R^1 及び R^2 が同時に水素原子のとき、Zは3, 4, 5-トリメトキシフェニル基ではない。

前記化合物(1)の酸付加塩としては、薬学上許容される塩であれば特に制限されないが、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような鉱酸の酸付加塩、又は安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、酢酸塩のような有機酸の酸付加塩を挙げることができる。

また、前記化合物(1)は、水和物に代表される溶媒和物の形態で存在し得るが、当該溶媒和物も本発明に包含される。

前記化合物(1)は、例えば次のa法～f法に従って製造することができる。

[a法]： A^1-Z が2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジルメチル基以外の基であり、 A^1 が $(CH_2)_n$ 又は $(CH_2)_n-CH=CH$ の場合で、2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジルメチル基をジアミン体(9)に最初に導入する合成法。



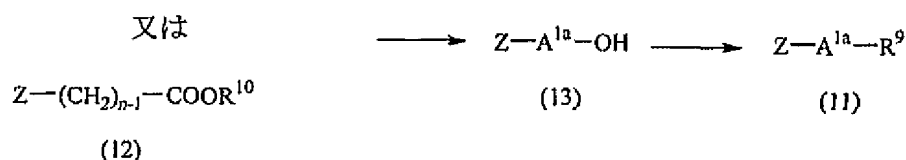
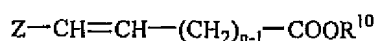
〔式中、R⁹はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基を示し、A^{1a}は(CH₂)_n又は(CH₂)_n-CH=CHを示し、R¹、R²、A²、Zは前記と同じ〕

すなわち、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒中、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 等の金属触媒及び2M炭酸ナトリウム等の塩基の存在下、2-クロロイソニコチン酸エチル (4) を3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸 (5) と0℃より還流温度、好ましくは90℃にて10分より数日間、好ましくは一夜反応させることにより、化合物 (6) を得る。このものはTHF中-20℃より室温、好ましくは0℃にて水素化リチウムアルミニウムと数分間から数時間、好ま

しくは30分間反応させることにより、アルコール体(7)を与える。アルコール体(7)をクロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、エーテル、THF、ジオキサン等の溶媒中、塩化チオニルと-20℃より室温、好ましくは0℃で1時間から数日間、好ましくは5時間攪拌することによりクロル体(8)を得る。クロル体(8)とジアミン体(9)とをN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル等の溶媒中にて炭酸カリウム存在下室温から100℃、好ましくは室温にて1時間から数日間、好ましくは5時間攪拌することによりモノ置換体(10)を得る。当該化合物(10)と化合物(11)を縮合させることにより化合物(1a)が得られる。縮合反応は、DMF、DMSO、アセトニトリル等の溶媒中にて炭酸カリウム存在下室温から100℃、好ましくは70℃にて1時間から数日間、好ましくは2時間攪拌することにより行なわれる。

R⁹で示されるハロゲン原子としては塩素原子、臭素原子が好ましい。アルキルスルホニルオキシ基としてはメタンスルホニルオキシ基が、アリールスルホニルオキシ基としてはp-トルエンスルホニルオキシ基が好ましい。

当該化合物(11)は、例えば次の反応式に従って製造される。

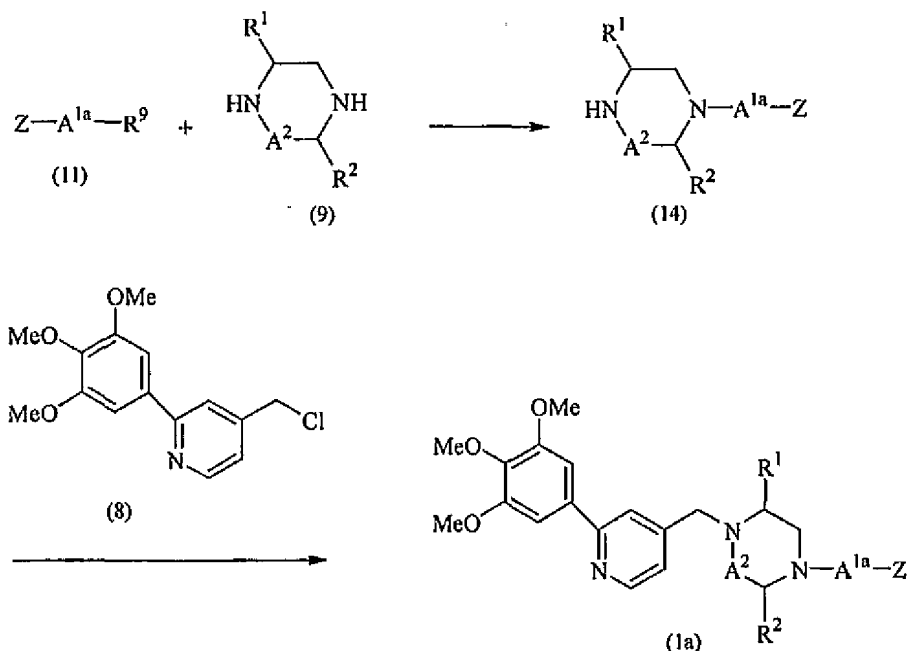


[式中、R¹⁰は水素原子又は低級アルキル基を示し、A^{1a}は(CH₂)_n又は(CH₂)_nCH=CHを示し、Z及びR⁹は前記と同じ]

すなわち、カルボン酸体あるいはそのエステル誘導体(12)を水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いて還元してアルコール体(13)を得、次いで

これに塩化チオニル等のハロゲン化剤やメタンスルホニル化剤を作用させることにより化合物(11)が得られる。ここで、還元反応は前記化合物(7)の合成の場合と同様に行なわれる。また、ハロゲン化の場合は、塩化チオニルとアルコール体(13)をクロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、エーテル、THF、ジオキサン等の溶媒中、一方、メタンスルホニル化の場合は、メタンスルホニルクロリドとアルコール体(13)をトリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、エーテル、THF、ジオキサン、ピリジン等の溶媒中、 -20°C より室温、好ましくは 0°C で1時間から数日間、好ましくは5時間攪拌することにより行なわれる。

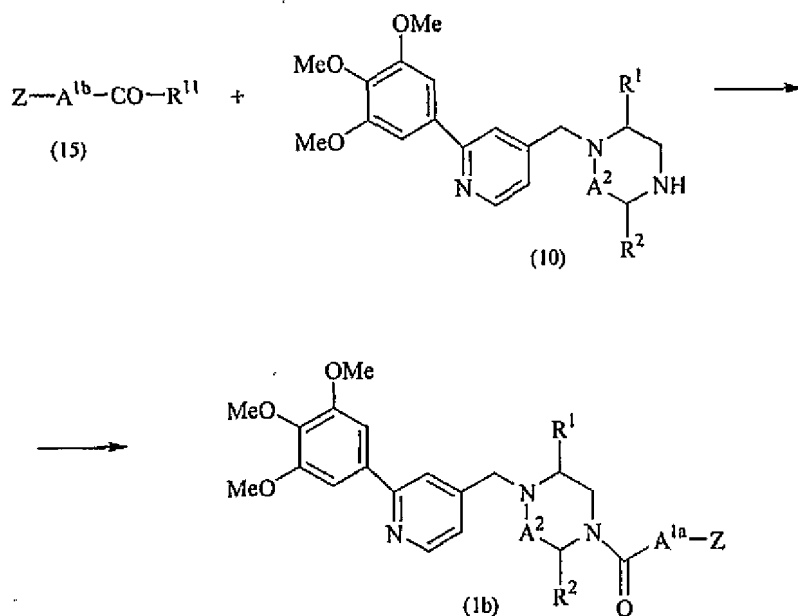
[b法]: $\text{A}^1\text{--Z}$ が2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジルメチル基以外の基であり、 A^1 が $(\text{CH}_2)_n$ 又は $(\text{CH}_2)_n\text{--CH=CH}$ の場合であり、ジアミン体(9)に $\text{A}^1\text{--Z}$ 基を導入後に、2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジルメチル基を導入する合成法。



[式中、 A^1 は $(\text{CH}_2)_n$ 又は $(\text{CH}_2)_n\text{--CH=CH}$ を示し、 R^1 、 R^2 、 A^2 、Z及び R^9 は前記と同じ]

すなわち、化合物(11)とジアミン体(9)とを縮合させてモノ置換体(14)を得、これに化合物(8)を反応させることにより化合物(1a)が得られる。この反応において化合物(11)とジアミン体(9)との縮合反応及び化合物(14)と化合物(8)との縮合反応は、それぞれ、前記化合物(10)と化合物(11)及び化合物(8)と化合物(9)の反応と同様の条件で行なうことができる。

[c法] : A^1-Z が2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジルメチル基以外の基であり、 A^1 が $CO-(CH_2)_n$ 又は $CO-(CH_2)_nCH=CH$ の場合。

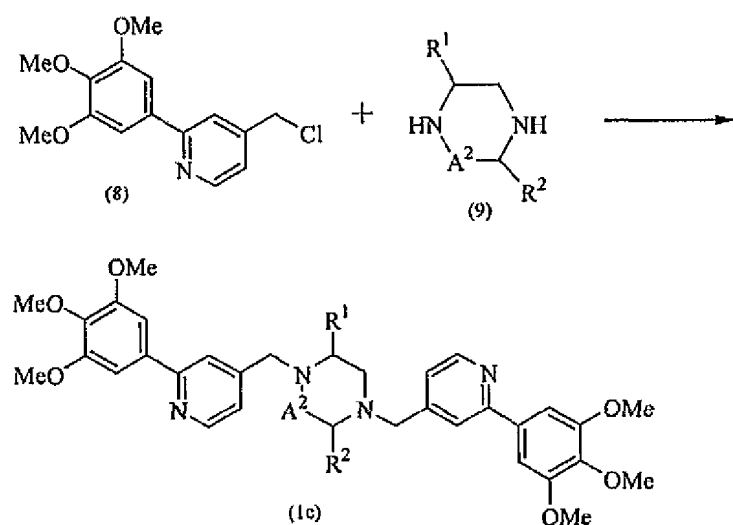


(式中、 R^{11} はハロゲン原子又はヒドロキシ基を示し、 A^{1a} は $(CH_2)_n$ 又は $(CH_2)_nCH=CH$ を示し、 R^1 、 R^2 、 A^2 及び Z は前記と同じ)

すなわち、酸クロリド体又はカルボン酸体である化合物(15)と化合物(10)を縮合させることにより化合物(1b)が得られる。酸クロリド体(15)と化合物(10)との反応は、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等の溶媒中で、0℃から還流温度、好ましくは室温にて1時間から数日間、好ましくは5時間攪拌することにより行なわれる。またカルボン酸体(15)と化合物(10)

との反応は、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等の溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩（水溶性カルボジイミド・塩酸塩）、ジイソプロピルカルボジイミド等の脱水縮合剤存在下0℃より還流温度、好ましくは室温にて10分間より数日間、好ましくは6時間反応させることにより行なわれる。

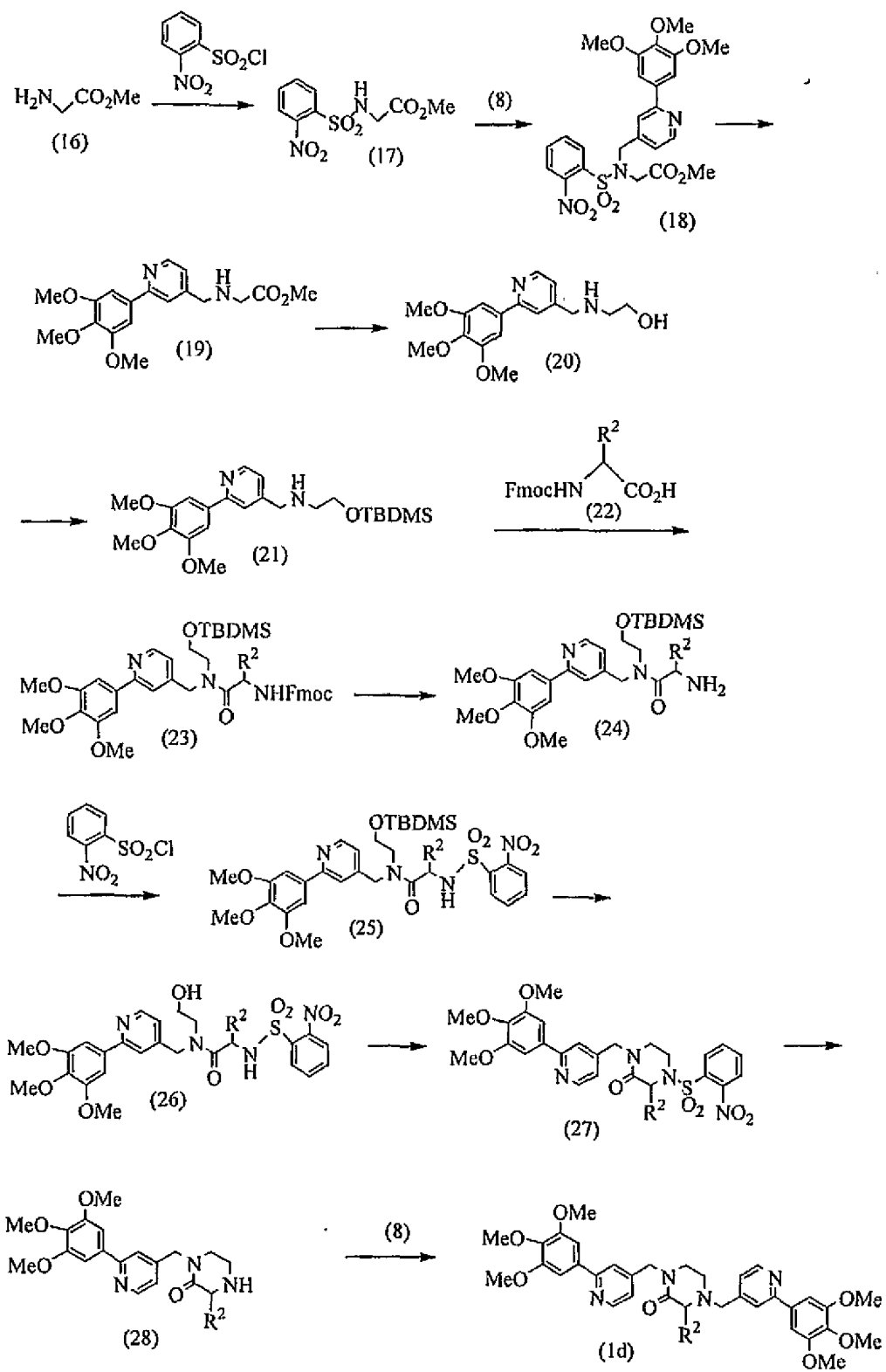
〔d法〕：A¹-Zが2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジルメチル基であり、A²がCH₂、CH₂CH₂又はCH(CH₃)である場合。



〔式中、A²はCH₂、CH₂CH₂又はCH(CH₃)であり、R¹及びR²は前記と同じ。〕

すなわち、化合物(8)とジアミン体(9)とをジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、アセトニトリル等の溶媒中にて炭酸カリウム存在下室温から100℃、好ましくは80℃にて1時間から数日間、好ましくは5時間攪拌することにより化合物(1c)を得る。

〔e法〕：A¹-Zが2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジルメチル基であり、A²がCOである場合。

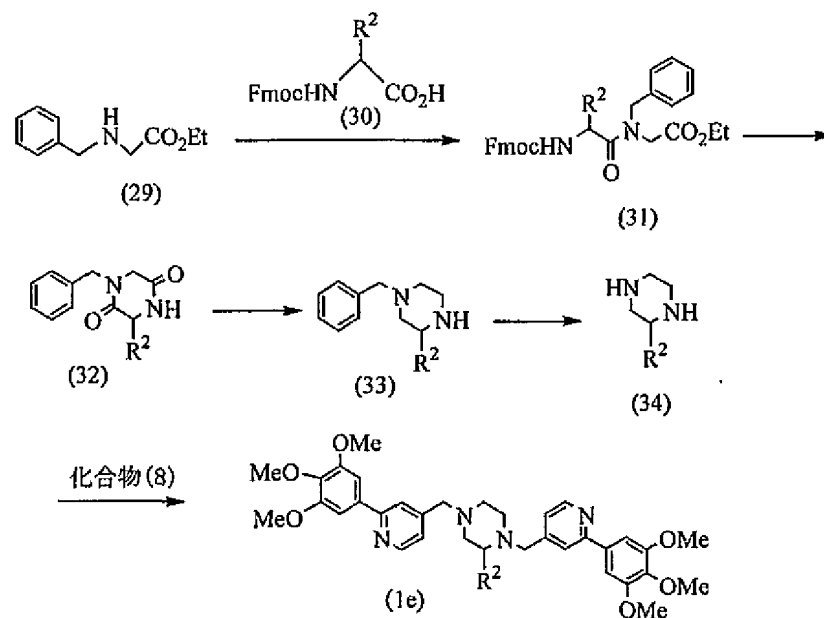


[式中、R²は前記と同じ]

すなわち、グリシンメチルエステル(16)を既知の方法により2-ニトロベンゼンスルホニルクロリドと反応させることにより、2-ニトロベンゼンスルホニル体(17)を得る。化合物(17)に前出のクロロ体(8)を前出と同様の条件で反応させ、化合物(18)を得る。次いで化合物(18)を既知の方法で処理することにより、化合物(19)を得る。化合物(19)は前出の条件と同様に水素化リチウムアルミニウムで還元することにより、アルコール体(20)を得る。化合物(20)はジクロロメタン、アセトニトリル、DMF等の溶媒中、イミダゾール、トリエチルアミン、4-メチルモルホリン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン等の塩基存在下、tert-ブチルジメチルクロシラン(TBDMS-Cl)と0℃より還流温度、好ましくは50℃にて1時間より数日間、好ましくは一夜反応させることによりTBDMS体(21)を得る。化合物(21)を、クロロホルム、ジクロロメタン、アセトニトリル、THF、DMF、DMSO等の溶媒中、9-フルオニルメトキシカルボニル-アミノ酸(Fmoc-アミノ酸)(22)とジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(水溶性カルボジイミド)、O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスヘイト(HBTU)等の脱水縮合剤存在下、0℃より還流温度、好ましくは室温にて1分間より数日間、好ましくは10分間反応させることにより化合物(23)を得る。化合物(23)は既知の方法によりピペリジンと反応させることによりアミン体(24)を得る。化合物(24)は前出の2-ニトロベンゼンスルホニルクロリドと前出と同一の条件で反応させ2-ニトロベンゼンスルホニル体(25)を得る。化合物(25)を既知の方法で処理しアルコール体(26)を得る。化合物(26)をTHF、ジオキサン等の溶媒に溶解しトリフェニルホスフィンとジエチルアゾジカルボキレート(DEAD)と0℃より還流温度、好ましくは室温にて1時間より数日間、好ましくは一夜

反応させることにより化合物 (27) を得る。化合物 (27) は既知の方法により脱 2-ニトロベンゼンスルホニル化を行い、化合物 (28) を得る。化合物 (28) に前出のクロル体 (8) を前出と同一の条件で反応させることにより化合物 (1d) を得る。

[f 法] : A¹-Z が 2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジルメチル基であり、A²が CH₂ の場合。



[式中、R²は前記と同じ]

すなわち、N-ベンジルグリシンエチルエステル (29) と Fmoc-アミノ酸 (N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル) アミノ酸) (30) とを既知の方法で反応させジペプチド誘導体 (31) を得る。化合物 (31) は既知の方法で脱 Fmoc 化と環化とを同時に進行させ、ジケトピペラジン誘導体 (32) を得る。化合物 (32) は水素化リチウムアルミニウム等を用いた既知の還元方法で処理することによりピペラジン誘導体 (33) を得る。化合物 (33) はパラジウム-炭素を用いた既知の接触還元により脱ベンジル化を行い、化合物 (34) を得る。化合物 (34) と前出のクロル体 (8) とを前出と同一の条件で反応させ、化合物 (1e) を得る。

前記化合物（１）は、上記の方法によって得られるが、さらに必要に応じて再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの通常の精製手段を用いて精製することができる。また必要に応じて、常法によって前記した所望の塩又は溶媒和物にすることもできる。また、前記化合物（１）が不斉炭素を有する場合は、本発明は何れの立体異性体をも包含する。

かくして得られる前記化合物（１）、その塩又は溶媒和物は、後記実施例に示すように優れた癌細胞増殖抑制作用を示し、ヒトを含む動物の癌治療薬として有用である。

本発明の癌治療薬は、前記化合物（１）、その塩又はその溶媒和物を有効成分とするものであり、この投与形態は、特に限定されず治療目的に応じて適宜選択でき、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、吸入剤、点眼剤、点鼻剤、貼付剤とのいずれでもよく、これらの投与形態は、薬学的に許容される担体を配合し、当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

経口用固形製剤を調製する場合は、前記化合物（１）に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。そのような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されているものでよく、例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等を、結合剤としては水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等を、崩壊剤としては乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等を、滑沢剤としては精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等を、矯味剤としては白糖、橙皮、ク

エン酸、酒石酸等を例示できる。

経口用液体製剤を調製する場合は、前記化合物（１）に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合矯味剤としてはバニリン等が、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

注射剤を調製する場合は、前記化合物（１）にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉及び静脈内注射剤を製造することができる。この場合のpH調節剤及び緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。等張剤としては、塩化ナトリウム、ブドウ糖等が例示できる。

坐薬を調製する場合は、前記化合物（１）に当業界において公知の製剤用担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等を、さらに必要に応じてツイーン（登録商標）のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

軟膏剤を調製する場合は、前記化合物（１）に通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチルドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられる。保存剤としては、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

上記以外に、常法により吸入剤、点眼剤、点鼻剤とすることもできる。

かくして得られる本発明の癌治療薬は、種々の癌、例えば下垂体腺腫、聴神経鞘腫、神経膠腫、脳腫瘍等の脳・神経・眼の癌、口腔癌（舌癌、口腔底癌、歯肉

癌、頬粘膜癌、硬口蓋癌)、咽頭癌(上咽頭癌、中咽頭癌、下咽頭癌)、喉頭癌(声門癌、声門上癌、声門下癌)、上顎癌、甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌、髓様癌、未分化癌、悪性リンパ腫)、唾液腺癌(耳下腺癌、顎下腺癌、舌下腺癌)等の頭頸部の癌、胸腺腫、乳癌、肺癌、中皮腫等の胸部の癌、胃癌、食道癌、大腸癌等の消化器の癌、肝細胞癌、胆管癌、膵臓癌、胆のう癌、膵内分泌腫瘍等の肝臓・胆嚢・膵臓の癌、陰茎癌、精巣腫瘍、腎盂・尿管癌、前立腺癌、腎細胞癌、膀胱癌等の泌尿器の癌、外陰癌、子宮癌、子宮頸部癌、子宮体部癌(子宮内膜癌)、子宮肉腫、絨毛性疾患、膣癌、乳癌、卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍等の婦人科の癌、悪性黒色腫(メラノーマ)、菌状息肉症、皮膚癌等の皮膚の癌、悪性骨腫瘍(骨肉腫、傍骨性骨肉腫、骨膜性骨肉腫、悪性線維性組織球種、脊索腫、ユーイング肉腫、アダマンチノーマ、軟骨肉腫)、悪性軟部腫瘍(悪性線維性組織球種、脂肪肉腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、血管外皮腫、リンパ管肉腫、神経肉腫、悪性神経上皮腫、軟部ユーイング肉腫、骨外性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、胞巣状軟部肉腫、類上皮肉腫、明細胞肉腫)等の骨・筋肉の癌、悪性リンパ腫、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)、ホジキン病、骨髄異形成症候群、多発性骨髄腫(形質細胞性腫瘍)、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、成人T細胞白血病リンパ腫、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄増殖性疾患等の血液・リンパ性の癌、褐色細胞腫、膵内分泌腫瘍、副甲状腺癌、副腎癌等の内分泌の癌、軟部肉腫、脳腫瘍、網膜芽細胞種、ウィルムス腫瘍等の小児癌、その他原発不明癌等の治療に有用である。

本発明の癌治療薬の投与量は年齢、体重、症状、投与形態及び投与回数などによって異なるが、通常は成人に対して前記化合物(1)として1日1~1000mgを1回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

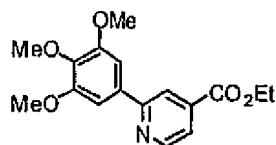
実施例

次に実施例を挙げて本発明をさらに説明するが、本発明はこれに何ら限定され

るものではない。

製造例 1

2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) イソニコチン酸エチルの合成：



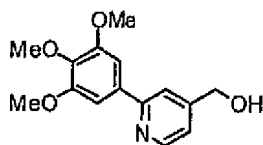
3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸 (20.64 g) と 2-クロロイソニコチン酸エチル (19.06 g) をトルエン (200 mL) と THF (100 mL) の混合溶媒に懸濁し、2M炭酸ナトリウム (200 mL) とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (5.93 g) を加えた。アルゴン雰囲気下 90℃ にて一夜攪拌し、酢酸エチルを加えて有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製し、標記化合物を得た。

収量：27.70 g (85%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 3.92 (s, 3H), 3.99 (s, 6H), 4.46 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 7.30 (s, 2H), 7.76 (dd, 1H, $J=5.1$ Hz, 1.6 Hz), 8.24 (dd, 1H, $J=1.6$ Hz, 0.8 Hz), 8.81 (dd, 1H, $J=5.1$ Hz, 0.8 Hz)

製造例 2

4-ヒドロキシメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジンの合成：



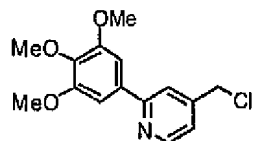
2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) イソニコチン酸エチル (27.70 g) を THF (200 mL) に溶解し、0℃、アルゴン雰囲気下にて水素化リチウムアルミニウム (3.31 g) を加え、0℃にて1時間攪拌した。反応液に少量の水、続いて硫酸ナトリウムを加え、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮後、粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、標記化合物を得た。

収量: 18.15 g (76%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.79 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.21 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

製造例3

4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジンの合成:



4-ヒドロキシメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (18.15 g) をクロロホルム (300 mL) に溶解し0℃にて塩化チオニル (19.2 mL) を加え、30分後室温に戻し4時間攪拌した。反応終了後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、粗結晶をクロロホルム-ヘキサンで再結晶し標記化合物を得た。

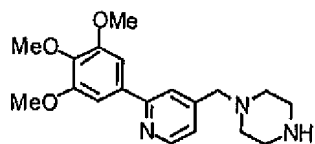
収量: 17.87 g (92%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.61 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.26 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.68 (s, 1H), 8.67 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

1 Hz)

製造例 4

1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成:



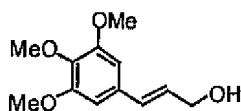
4-クロロメチルー2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (13.52 g) とピペラジン (11.89 g) とをDMF (100 mL) に溶解し、炭酸カリウム (15.89 g) を加え、室温で5時間撹拌した。減圧濃縮後、残渣にクロロホルムを加え、水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1→クロロホルム:アンモニア飽和メタノール=10:1) で精製し、標記化合物を得た。

収量: 10.34 g (66%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56 (br. s, 1H), 2.46 (br. s, 4H), 2.91 (t, 4H, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.55 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.22 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.24 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

製造例 5

3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オール



3, 4, 5-トリメトキシけい皮酸 (1.5 g) をTHF (100 mL) に溶

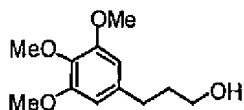
解し氷冷下でトリエチルアミン (0.64 mL) を加えた後、クロロ炭酸エチル (0.44 mL) を滴下した。室温で1時間攪拌した後、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム (477 mg) を添加した。室温で1時間攪拌した後、希塩酸を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製し標記化合物を得た。

収量：736 mg (78%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 4.33 (s, 2H), 6.29 (dt, 1H, $J=15.8\text{ Hz}$, 5.9 Hz), 6.55 (d, 1H, $J=15.9\text{ Hz}$), 6.62 (s, 2H)

製造例 6

3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロパノールの合成：



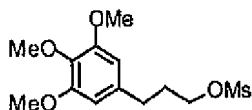
3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) -2-プロペン-1-オール (120 mg) をエタノールに溶解し10%パラジウム-炭素 (60 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。セライトでろ過後、ろ液を減圧濃縮し、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=14：1) で精製し標記化合物を得た。

収量：44 mg (34%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.82-1.90 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.66 (t, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.79 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 6.39 (s, 2H)

製造例 7

3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロピル メタンスルホナートの合成:



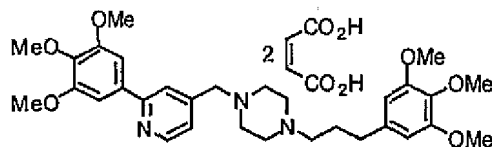
3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロパノール (44 mg) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、ピリジン (55.6 mg) を加え、氷冷下メタンスルホニルクロリド (37.4 mg) を加えて室温で3時間攪拌した。希塩酸を加えてクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=40:1) に供し、標記化合物を得た。

収量: 50 mg (85%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : , 2.01–2.08 (m, 2H), 2.67 (t, 2H, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.99 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 4.21 (t, 2H, $J=6.2\text{ Hz}$), 6.38 (s, 2H)

実施例1

N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロピル] -N'- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン (57 mg) をアセトニトリル (4 mL) に溶解し、3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロピル メタンスルホナート (50 mg)、ヨウ化カリウム (35 mg)、炭酸カリウム (46 mg) を加え、70°Cで2時

間攪拌した。水を添加し、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し、得られた油状物にマレイン酸を加えて塩とし、標記化合物を得た。

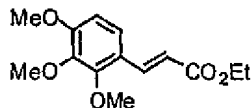
収量：52mg（40%）

$^1\text{H-NMR}$ （遊離塩基として測定，400MHz， CDCl_3 ） δ ：1.79－1.93（m，2H），2.37－2.68（m，12H），3.58（s，2H），3.82（s，3H），3.84（s，6H），3.90（s，3H），3.97（s，6H），6.40（s，2H），7.21－7.24（m，3H），7.63（s，1H），8.59（d，1H， $J=5.1\text{Hz}$ ）

m/z （EI）：551 [M^+]

製造例8

3-（2，3，4-トリメトキシフェニル）プロペン酸エチルの合成：



アルゴン雰囲気下60%水素化ナトリウム（245mg）をTHF（1mL）に懸濁し、ジエチルホスホノ酢酸エチル（1.11mL）を氷冷下滴下して30分攪拌した。次いで2，3，4-トリメトキシベンズアルデヒド（1.0g）を加えた後、室温で30分攪拌し減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、標記化合物を得た。

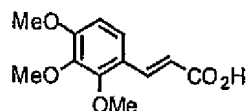
収量：1.15g（84%）

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz， CDCl_3 ） δ ：1.33（t，3H， $J=7.1\text{Hz}$ ），3.88（s，3H），3.89（s，3H），3.92（s，3H），4.25（q，2H， $J=7.2\text{Hz}$ ），6.42（d，1H， $J=16.0\text{Hz}$ ）

z), 6.69 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.27 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.88 (d, 1H, J=16.0 Hz)

製造例 9

3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)プロペン酸の合成:

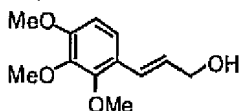


3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)プロペン酸エチル (1.15 g) をエタノール (20 mL) に溶解し、10%水酸化カリウム (1.21 g) を加え、室温で5時間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。残渣に水を加え、2M塩酸で pHを2に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、標記化合物を得た。

収量: 1.00 g (97%)

製造例 10

3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オールの合成:



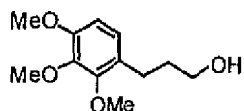
3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)プロペン酸 (585 mg) を製造例5と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 410 mg (80%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.32 (d, 2H, J=6.1 Hz), 6.30 (dt, 1H, J=16.0 Hz, 6.1 Hz), 6.66 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.80 (d, 1H, J=16.0 Hz), 7.17 (d, 1H, J=8.8 Hz)

製造例 11

3- (2, 3, 4-トリメトキシフェニル) プロパノールの合成:



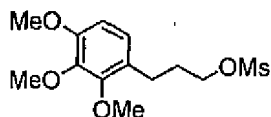
3- (2, 3, 4-トリメトキシフェニル) -2-プロペン-1-オール (163 mg) を製造例6と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 75 mg (43%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.81 (quint, 2H, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.98 (t, 1H, $J=6.0\text{ Hz}$), 2.67 (t, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.57-3.61 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.74 (d, 1H, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.84 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$)

製造例12

3- (2, 3, 4-トリメトキシフェニル) プロピル メタンサルホナートの合成:



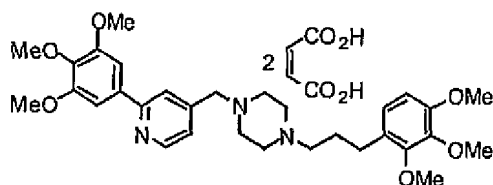
3- (2, 3, 4-トリメトキシフェニル) プロパノール (37 mg) を製造例7と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 14 mg (28%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.02 (quint, 2H, $J=6.7\text{ Hz}$), 2.68 (t, 2H, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.01 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.23 (t, 2H, $J=6.3\text{ Hz}$), 6.61 (d, 1H, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.82 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$)

実施例2

N- [3- (2, 3, 4-トリメトキシフェニル) プロピル] -N' - [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン (17 mg) と 3- (2, 3, 4-トリメトキシフェニル) プロピル メタンスルホナート (14 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

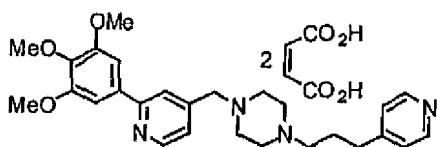
収量: 16 mg (45%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 1.65-1.80 (m, 2H), 2.30-2.70 (m, 12H), 3.50 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 6.52 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.75 (d, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.12-7.16 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

m/z (EI): 551 [M^+]

実施例 3

N- [3- (ピリジン-4-イル) プロピル] -N' - [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メ

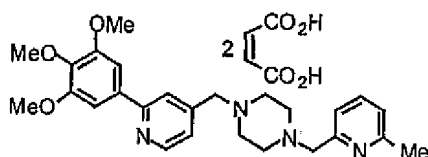
チル] ピペラジン (196 mg) と 4-(3-クロロプロピル) ピリジン (89 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量: 73 mg (18%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 1.78–1.90 (m, 2H), 2.37 (t, 2H, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.40–2.61 (m, 8H), 2.61 (t, 2H, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.58 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.12 (d, 2H, $J=5.6\text{ Hz}$), 7.23–7.24 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, $J=5.8\text{ Hz}$), 8.60 (d, 2H, $J=4.9\text{ Hz}$)
 m/z (EI): 462 [M^+]

実施例 4

N-[(6-メチルピリジン-2-イル) メチル] -N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン (197 mg) と 2-クロロメチル-6-メチルピリジン (59 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量: 105 mg (32%)

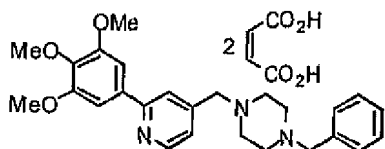
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 2.54–2.56 (m, 7H), 3.13 (br, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 5.13 (s, 2H), 7.22–

7. 25 (m, 4H), 7. 67–7. 71 (m, 2H), 8. 06 (d, 1H, $J=7. 6\text{ Hz}$), 8. 60 (d, 1H, $J=5. 1\text{ Hz}$)

m/z (EI) : 448 [M^+]

実施例 5

N–ベンジル–N′ – [[2–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル) ピリジン–4–イル] メチル] ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1 – [[2–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル) ピリジン–4–イル] メチル] ピペラジン (103 mg) と臭化ベンジル (46 μL) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

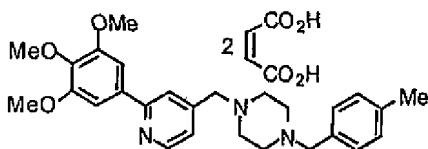
収量: 22 mg (11%)

^1H –NMR (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 2. 80–3. 62 (m, 8H), 3. 70 (s, 3H), 3. 75 (s, 2H), 3. 86 (s, 6H), 4. 23 (s, 2H), 7. 30 (d, 1H, $J=4. 6\text{ Hz}$), 7. 35 (s, 2H), 7. 45 (m, 5H), 7. 89 (s, 1H), 8. 61 (d, 1H, $J=4. 9\text{ Hz}$)

m/z (EI) : 433 [M^+]

実施例 6

N–(4–メチルベンジル) –N′ – [[2–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル) ピリジン–4–イル] メチル] ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1 – [[2–(3, 4, 5–トリメトキシフェニル) ピリジン–4–イル] メ

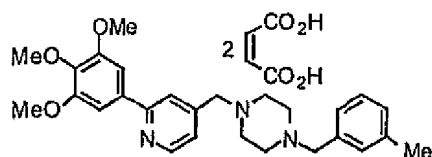
チル] ピペラジン (172mg) と塩化4-メチルベンジル (97mg) とを
実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量: 63mg (19%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400MHz, CDCl_3) δ : 2.33 (s, 3H), 2.51 (br, 8H), 3.49 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.11–7.23 (m, 7H), 7.62 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)
 m/z (EI): 447 [M^+]

実施例7

N-(3-メチルベンジル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (113mg) と塩化3-メチルベンジル (111mg) とを
実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量: 48mg (14%)

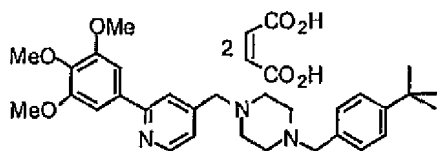
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400MHz, CDCl_3) δ : 2.36 (s, 3H), 2.42–2.61 (m, 8H), 3.47 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.12–7.26 (m, 7H), 7.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)

m/z (EI): 447 [M^+]

実施例8

N-(4-tert-ブチルベンジル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメ

トキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



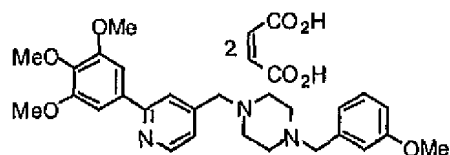
1-[[2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(172mg)と塩化4-tert-ブチルベンジル(136mg)とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量: 43mg (12%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (s, 9H), 2.50 (br, 8H), 3.50 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.20-7.34 (m, 7H), 7.63 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)
 m/z (EI): 489 [M^+]

実施例9

N-(3-メトキシベンジル)-N'-[[2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-((3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(172mg)と臭化3-メトキシベンジル(121mg)とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量: 46mg (13%)

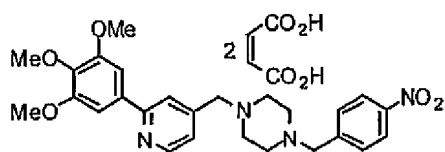
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400MHz, CDCl_3) δ : 2.40-

2. 62 (m, 8H), 3. 51 (s, 2H), 3. 57 (s, 2H), 3. 81 (s, 3H), 3. 90 (s, 3H), 3. 97 (s, 6H), 6. 79–6. 91 (m, 3H), 7. 20–7. 24 (m, 4H), 7. 63 (s, 1H), 8. 59 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)

m/z (EI) : 463 [M^+]

実施例10

N-(4-ニトロベンジル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(113mg)と臭化4-ニトロベンジル(130mg)とを
実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

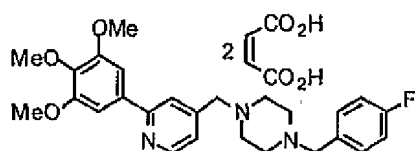
収量: 53mg (15%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400MHz, CDCl_3) δ : 2. 43–2. 63 (br. s, 8H), 3. 59 (s, 2H), 3. 61 (s, 2H), 3. 91 (s, 3H), 4. 00 (s, 6H), 7. 22 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7. 24 (s, 2H), 7. 51 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7. 64 (s, 1H), 8. 17 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 8. 60 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)

m/z (EI) : 478 [M^+]

実施例11

N-(4-フルオロベンジル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



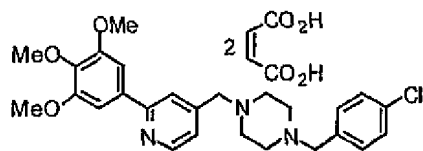
1- [[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン (172 mg) と臭化4-フルオロベンジル (113 mg) とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。
収量: 91 mg (27%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 2.25-2.74 (m, 8H), 3.48 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 6.99 (t, 2H, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.21 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.24-7.28 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

m/z (EI): 451 [M^+]

実施例12

N-(4-クロロベンジル) -N'- [[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1- [[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン (172 mg) と臭化4-クロロベンジル (97 mg) とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。
収量: 60 mg (17%)

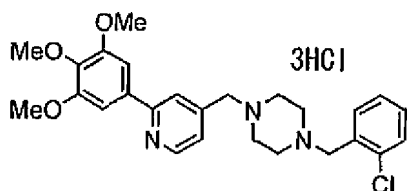
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 2.36-2.62 (m, 8H), 3.48 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.18-7.37 (m, 7H), 7.

6.2 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)

m/z (EI) : 467, 469 [M^+]

実施例 13

N-(2-クロロベンジル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・3塩酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (172 mg) と臭化2-クロロベンジル (81 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、塩酸塩とすることにより標記化合物を得た。

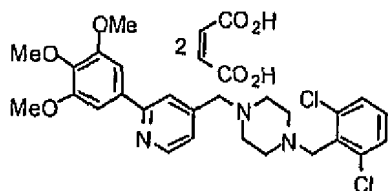
収量: 28 mg (12%)

$^1\text{H-NMR}$ (3塩酸塩として測定, 400 MHz, MeOH-d_4) δ : 3.11 (br, 4H), 3.57 (br, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.19 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H, $J=7.9$ Hz, 1.5 Hz), 7.76 (dd, 1H, $J=7.4$ Hz, 2.0 Hz), 8.08 (d, 1H, $J=6.2$ Hz), 8.50 (s, 1H), 8.76 (d, 1H, $J=6.2$ Hz)

m/z (EI) : 467, 469 [M^+]

実施例 14

N-(2,6-ジクロロベンジル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(172mg)と臭化2,6-ジクロロベンジル(144mg)とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

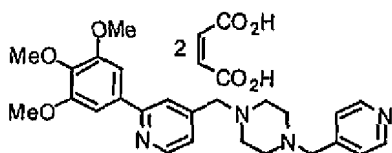
収量: 138mg (19%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400MHz, CDCl_3) δ : 2.36-2.55 (m, 4H), 2.58-2.84 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.12 (t, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)

m/z (EI): 501, 503, 505 [M^+]

実施例15

N-(4-ピリジルメチル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(247mg)と4-クロロメチルピリジン(92mg)とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量: 170mg (35%)

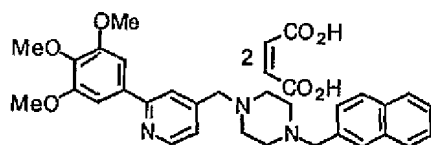
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400MHz, CDCl_3) δ : 2.39-2.68 (m, 8H), 3.51 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.9

0 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.22 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.25 (s, 2H), 7.27 (d, 2H, $J=5.5\text{ Hz}$), 7.64 (s, 1H), 8.53 (d, 2H, $J=6.1\text{ Hz}$), 8.60 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

m/z (EI) : 434 [M^+]

実施例 16

N-(2-ナフチルメチル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (172 mg) と 2-ブロモメチルナフタレン (132 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

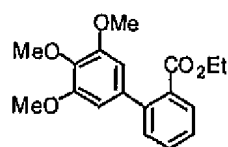
収量: 34 mg (10%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 2.43–2.68 (m, 8H), 3.57 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 7.21 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.23 (s, 2H), 7.44–7.49 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.79–7.83 (m, 3H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

m/z (EI) : 483 [M^+]

製造例 13

2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)安息香酸エチルの合成:



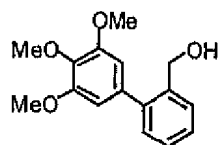
3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸 (7.1 g) と 2-プロモ安息香酸エチル (7.0 g) とを製造例 1 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 4.16 g (43%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 4.09 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 6.52 (s, 2H), 7.36–7.29 (m, 3H), 7.74 (d, 1H, $J=7.8$ Hz)

製造例 14

2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルアルコールの合成:



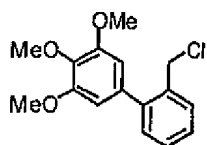
2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) 安息香酸エチル (655 mg) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 630 mg (理論量)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.85 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 6.61 (s, 2H), 7.26–7.39 (m, 3H), 7.53 (d, 1H, $J=6.8$ Hz)

製造例 15

2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリドの合成:



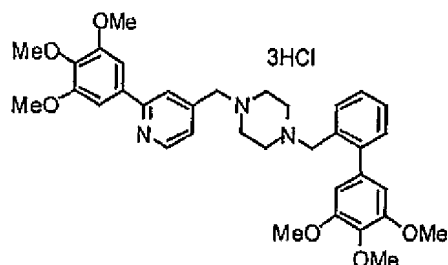
2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルアルコール (630mg) を製造例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 615mg (理論量)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.50-7.52 (m, 1H)

実施例17

N- [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] -N' - [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン・3塩酸塩の合成:



1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン (103mg) と2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (114mg) とを実施例1と同様に反応させ、塩酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量: 52mg (24%)

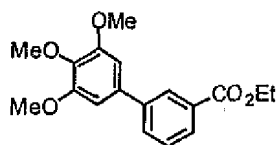
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400MHz, CDCl_3) δ : 2.35-2.63 (m, 8H), 3.44 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 6.68 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 7.24 (s, 2H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.47 (s, 1H),

7.62 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)

m/z (EI) : 599 [M^+]

製造例 16

3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸エチルの合成:



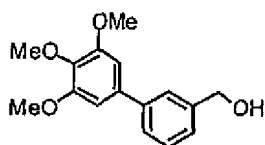
3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸 (3.7 g) と 3-ブロモ安息香酸エチル (4.02 g) を製造例 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 5.09 g (92%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.41 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 6.79 (s, 2H), 7.50 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.73 (dt, 1H, $J=7.1$ Hz, 1.5 Hz), 8.01 (dt, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.4 Hz), 8.23 (t, 1H, $J=1.8$ Hz)

製造例 17

3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンジルアルコールの合成:



3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)安息香酸エチル (5.09 g) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

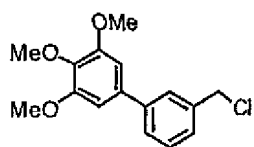
収量: 4.25 g (97%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.87 (t, 1H, $J=6.0$ Hz), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.76 (d, 2H, $J=5.6$ Hz), 6.77 (s, 2H), 7.34 (d, 1H, $J=7.4$ Hz)

), 7.42 (t, 1H, J=7.5 Hz), 7.48 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.55 (s, 1H)

製造例18

3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリドの合成:



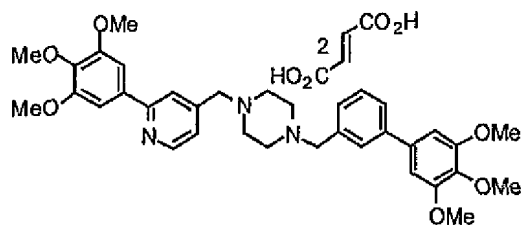
3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンジルアルコール (1.21 g) を製造例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 893 mg (69.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.62 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.33 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.39 (t, 1H, J=7.7 Hz), 7.48 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.54 (s, 1H)

実施例18

N-[3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンジル]-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2フマル酸塩の合成:



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (274 mg) と 3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンジルクロリド (193 mg) とを実施例1と同様に反応させ、フマル酸塩とすることにより標記化合物を得た。

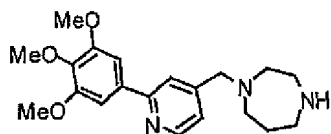
収量：239mg (44%)

$^1\text{H-NMR}$ (フマル酸塩として測定, 400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.48–2.52 (m, 8H), 3.59 (s, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.88 (s, 6H), 6.63 (s, 4H), 6.85 (s, 2H), 7.21–7.35 (m, 3H), 7.33 (s, 2H), 7.46–7.51 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)

m/z (EI) : 599 [M^+]

製造例19

1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ホモピペラジンの合成:

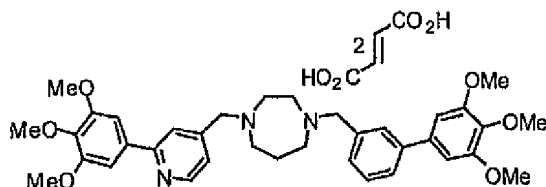


4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (588mg) とホモピペラジン (801mg) とを製造例4と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：436mg (61%)

実施例19

N-[3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ベンジル]-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ホモピペラジン・2フマル酸塩の合成:



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]

チル] ホモピペラジン (257mg) と 3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリド (210mg) とを実施例1と同様に反応させ、フマル酸塩とすることにより標記化合物を得た。

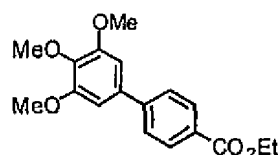
収量: 248mg (41%)

$^1\text{H-NMR}$ (フマル酸塩として測定, 400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.78-1.84 (m, 2H), 2.77-2.83 (m, 8H), 3.76 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.87 (s, 6H), 6.63 (s, 4H), 6.85 (s, 2H), 7.23 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.46 (dt, 1H, $J=7.6\text{Hz}$, 3.2Hz), 7.55 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)

m/z (EI): 613 [M^+]

製造例20

4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) 安息香酸エチルの合成:



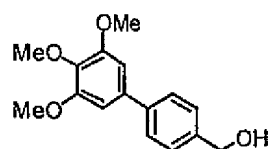
3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸 (2.01g) と 4-ブromo安息香酸エチル (2.29g) を製造例1と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 2.99g (95%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.38 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.81 (s, 2H), 7.62 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 8.10 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$)

製造例21

4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルアルコールの合成:

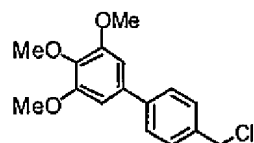


4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) 安息香酸エチル (2.99 g) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 1.83 g (71%)

製造例 22

4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルクロリドの合成:



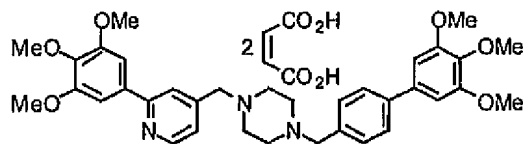
4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジルアルコール (1.83 g) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 1.65 g (84%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.65 (s, 2H), 6.77 (s, 2H), 7.46 (d, 2H, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.55 (d, 2H, $J=8.0\text{ Hz}$)

実施例 20

N- [4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] -N'- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メ

チル] ピペラジン (343mg) と塩化4-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル (293mg) とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

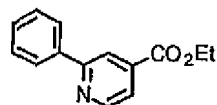
収量: 169mg (41%)

$^1\text{H-NMR}$ (マレイン酸塩として測定, 400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.79 (t, 4H, $J=4.9\text{Hz}$), 3.03 (t, 4H, $J=5.1\text{Hz}$), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.89 (s, 6H), 4.09 (s, 2H), 6.14 (s, 4H), 6.91 (s, 2H), 7.28 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.36 (s, 2H), 7.49 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.68 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.80 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)

m/z (EI): 599 [M^+]

製造例23

2-フェニルイソニコチン酸エチルの合成:



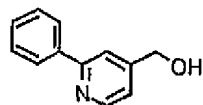
フェニルボロン酸 (147mg) と2-クロロイソニコチン酸エチル (200mg) とを製造例1と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 230mg (94%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 4.44 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.77 (dd, 1H, $J=5.0\text{Hz}$, 1.5Hz), 8.04-8.06 (m, 2H), 8.29 (d, 1H, $J=1.0\text{Hz}$), 8.83 (d, 1H, $J=0.8\text{Hz}$)

製造例24

4-ヒドロキシメチル-2-フェニルピリジンの合成：



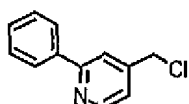
2-フェニルイソニコチン酸エチル (230 mg) を製造例2と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：165 mg (88%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.74 (s, 2H), 7.22 (d, 1H, $J=4.5\text{ Hz}$), 7.66–7.70 (m, 4H), 8.01 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.56 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

製造例25

4-クロロメチル-2-フェニルピリジンの合成：



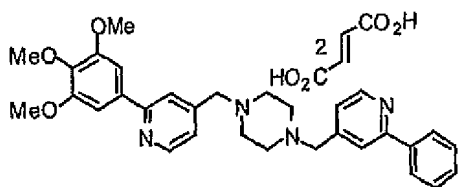
4-ヒドロキシメチル-2-フェニルピリジン (165 mg) を製造例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：167 mg (92%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.56 (s, 2H), 7.22 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.39–7.49 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.66 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

実施例21

N-[(2-フェニルピリジン-4-イル) メチル] -N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン・2フマル酸塩の合成：



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(226mg)と4-クロロメチル-2-フェニルピリジン(102mg)とを実施例1と同様に反応させ、フマル酸塩とすることにより標記化合物を得た。

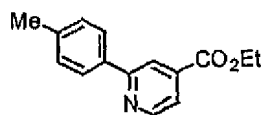
収量: 133mg (36%)

$^1\text{H-NMR}$ (フマル酸塩として測定, 400MHz, DMSO-d_6) δ : 2.49 (s, 8H), 3.56 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 6.59 (s, 4H), 7.17-7.20 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 8.51 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)

m/z (EI): 510 [M^+]

製造例26

2-(4-メチルフェニル)イソニコチン酸エチルの合成:



4-メチルフェニルボロン酸(161mg)と2-クロロイソニコチン酸エチル(200mg)とを製造例1と同様に処理し、標記化合物を得た。

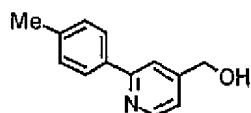
収量: 239mg (92%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 2.38 (s, 3H), 4.41 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.27 (d, 2H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.72 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$),

7.94 (d, 2H, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.25 (s, 1H), 8.78 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

製造例 27

4-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルフェニル)ピリジンの合成:



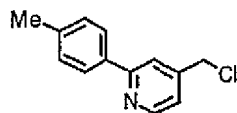
2-(4-メチルフェニル)イソニコチン酸エチル (239 mg) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 190 mg (96%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.34 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 7.06 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.19 (d, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.56 (s, 1H), 7.73 (d, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.43 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

製造例 28

4-クロロメチル-2-(4-メチルフェニル)ピリジンの合成:

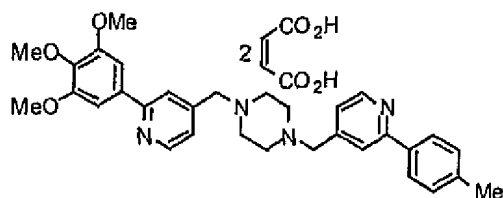


4-ヒドロキシメチル-2-(4-メチルフェニル)ピリジン (190 mg) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 178 mg (86%)

実施例 22

N-[[2-(4-メチルフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(289mg)と4-クロロメチル-2-(4-メチルフェニル)ピリジン(183mg)とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

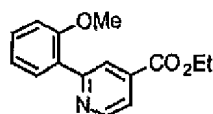
収量: 323mg (51%)

$^1\text{H-NMR}$ (マレイン酸塩として測定, 400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.37 (s, 3H), 2.85 (br, 8H), 3.78 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 6.16 (s, 4H), 7.28-7.31 (m, 4H), 7.36 (s, 2H), 7.83-7.84 (m, 2H), 7.94 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 8.61 (d, 2H, $J=5.1\text{Hz}$)

m/z (EI): 524 [M^+]

製造例29

2-(2-メトキシフェニル)イソニコチン酸エチルの合成:

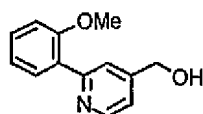


2-メトキシフェニルボロン酸(1.00g)と2-クロロイソニコチン酸エチル(1.20g)とを製造例1と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 480mg (28%)

製造例30

4-ヒドロキシメチル-2-(2-メトキシフェニル)ピリジンの合成:

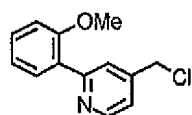


2-(2-メトキシフェニル)イソニコチン酸エチル(480mg)を製造例2と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：206mg (51%)

製造例 3 1

4-クロロメチル-2-(2-メトキシフェニル)ピリジンの合成:



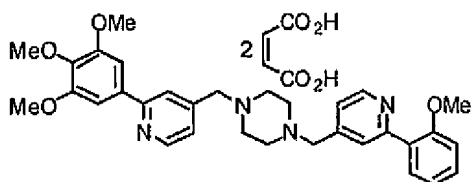
4-ヒドロキシメチル-2-(2-メトキシフェニル)ピリジン (206mg)

收量: 143 mg (64%)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 3.86 (s, 3H), 4.58 (s, 2H), 7.00 (d, 1H, J=7.0Hz), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.23 (d, 1H, J=3.3Hz), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.77 (dd, 1H, J=7.6Hz, 2.0Hz), 7.83 (s, 1H), 8.68 (d, 1H, J=5.1Hz)

实施例 23

N-[[2-(2-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]
 ピペラジン・2マレイン酸塩の合成：



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (66mg) と4-クロロメチル-2-(2-メトキシフェニル)

ル) ピリジン (45 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

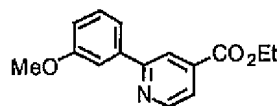
収量 : 54 mg (36%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 2.90–3.25 (m, 8H), 3.58 (s, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.00 (d, 1H, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.07 (m, 1H), 7.19–7.24 (m, 4H), 7.33–7.40 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.72–7.74 (m, 2H), 8.60 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.62 (d, 1H, $J=4.5\text{ Hz}$)

m/z (EI) : 540 [M^+]

製造例 32

2-(3-メトキシフェニル) イソニコチン酸エチルの合成:



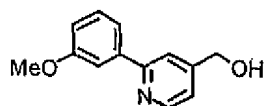
3-メトキシフェニルボロン酸 (1.00 g) と 2-クロロイソニコチン酸エチル (1.20 g) とを製造例 1 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量 : 790 mg (47%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (t, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.88 (s, 3H), 4.44 (q, 2H, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.99 (d, 1H, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.39 (t, 1H, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.59–7.64 (m, 2H), 7.78 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.28 (s, 1H), 8.81 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

製造例 33

4-ヒドロキシメチル-2-(3-メトキシフェニル) ピリジンの合成:

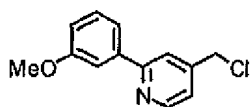


2-(3-メトキシフェニル)イソニコチン酸エチル (705 mg) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 324 mg (55%)

製造例 34

4-クロロメチル-2-(3-メトキシフェニル)ピリジンの合成:



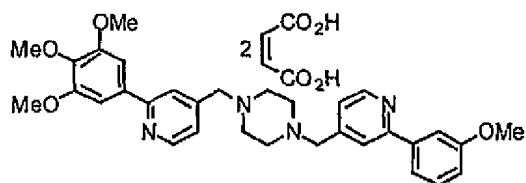
4-ヒドロキシメチル-2-(3-メトキシフェニル)ピリジン (324 mg) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 247 mg (70%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.17 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 6.97 (d, 1H, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.22 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.37 (t, 1H, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.53–7.59 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

実施例 24

N-[[2-(3-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (216 mg) と 4-クロロメチル-2-(3-メトキシフェ

ニル) ピリジン (147 mg) とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

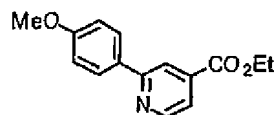
収量: 157 mg (32%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 2.46–2.64 (m, 8H), 3.57 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 6.96 (d, 1H, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.22–7.25 (m, 4H), 7.35–7.39 (m, 1H), 7.54–7.60 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.59–8.61 (m, 2H)

m/z (EI): 540 [M^+]

製造例35

2-(4-メトキシフェニル) イソニコチン酸エチルの合成:



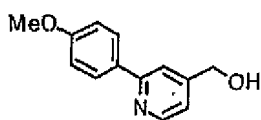
4-メトキシフェニルボロン酸 (179 mg) と2-クロロイソニコチン酸エチル (200 mg) とを製造例1と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 225 mg (81%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (t, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.85 (s, 3H), 4.43 (q, 2H, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.00 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.70 (dd, 1H, $J=5.0\text{ Hz}$), 8.01 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.22 (s, 1H), 8.77 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

製造例36

4-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシフェニル) ピリジンの合成:



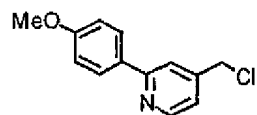
2-(4-メトキシフェニル)イソニコチン酸(227mg)を製造例2と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 184mg (97%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.80 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 6.91 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.06 (d, 1H, $J=4.1\text{Hz}$), 7.55 (s, 1H), 7.81 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 8.45 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)

製造例37

4-クロロメチル-2-(4-メトキシフェニル)ピリジンの合成:

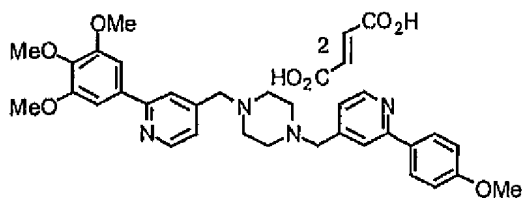


4-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシフェニル)ピリジン(184mg)を製造例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 176mg (88%)

実施例25

N-[[2-(4-メトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2フマル酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(216mg)と4-クロロメチル-2-(4-メトキシフェニル)ピリジン(147mg)とを実施例1と同様に反応させ、フマル酸塩とすることにより標記化合物を得た。

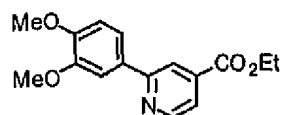
収量：157mg (32%)

¹H-NMR (フマル酸塩として測定, 400MHz, DMSO-d₆) δ: 2.49 (s, 8H), 3.55 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 6.60 (s, 4H), 6.97 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.14 (d, 1H, J=4.9Hz), 7.19 (d, 1H, J=4.9Hz), 7.30 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J=8.8Hz), 8.47 (d, 1H, J=4.9Hz), 8.50 (d, 1H, J=4.9Hz)

m/z (EI) : 540 [M⁺]

製造例38

2-(3,4-ジメトキシフェニル)イソニコチン酸エチルの合成:



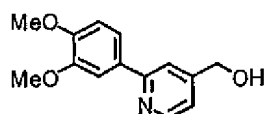
3,4-ジメトキシフェニルボロン酸 (215mg) と2-クロロイソニコチン酸エチル (200mg) とを製造例1と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：277mg (90%)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.35 (t, 3H, J=7.1Hz), 3.86 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.36 (q, 2H, J=7.2Hz), 6.89 (d, 1H, J=8.6Hz), 7.52 (dd, 1H, J=8.4Hz, 2.1Hz), 7.64 (dd, 1H, J=4.4Hz, 1.4Hz), 7.64 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, J=4.9Hz)

製造例39

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチルピリジンの合成:



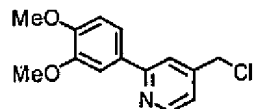
2-(3,4-ジメトキシフェニル)イソニコチン酸エチル(227mg)を製造例2と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 209mg (88%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.82 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 6.82 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.03 (d, 1H, $J=4.7\text{Hz}$), 7.34 (dd, 1H, $J=8.3\text{Hz}$, 1.9Hz), 7.50 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.54 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)

製造例40

4-クロロメチル-2-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジンの合成:

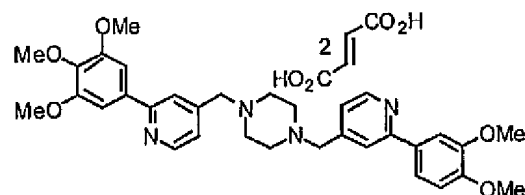


2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチルピリジン(209mg)を製造例2と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 178mg (80%)

実施例26

N-[[2-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2フマル酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メ

チル] ピペラジン (226 mg) と 4-クロロメチルー 2- (3, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン (132 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、フマル酸塩とすることにより標記化合物を得た。

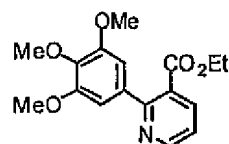
収量: 189 mg (47%)

$^1\text{H-NMR}$ (フマル酸塩として測定, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.49 (s, 8H), 3.55 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 6.59 (s, 4H), 6.98 (d, 1H, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.14 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.18 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.29 (s, 2H), 7.53 (dd, 1H, $J=8.3\text{ Hz}$, 2.2 Hz), 7.62 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.66 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.49 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

m/z (EI): 570 [M^+]

製造例 41

2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ニコチン酸エチルの合成:



3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸 (694 mg) と 2-クロロニコチン酸エチル (608 mg) を製造例 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

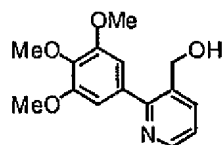
収量: 799 mg (77%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.10 (t, 3H, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.89 (s, 9H), 4.19 (q, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.79 (s, 2H), 7.34 (dd, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$, 4.8 Hz), 8.06 (dd, 1H, $J=7.8\text{ Hz}$, 1.7 Hz), 8.75 (dd, 1H, J

= 4.8 Hz, 1.7 Hz)

製造例 4 2

3-ヒドロキシメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:



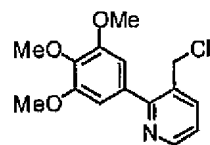
2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ニコチン酸エチル (468 mg) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 293 mg (72%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 9H), 4.72 (s, 2H), 6.83 (s, 2H), 7.32 (dd, 1H, $J=7.9\text{ Hz}$, 4.8 Hz), 7.92 (dd, 1H, $J=7.9\text{ Hz}$, 1.7 Hz), 8.62 (dd, 1H, $J=4.8\text{ Hz}$, 1.7 Hz)

製造例 4 3

3-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:



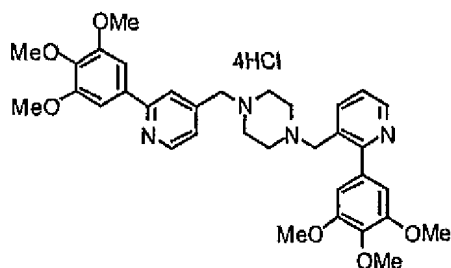
3-ヒドロキシメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (293 mg) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 311 mg (理論量)

実施例 2 7

N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル] メチル] -N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]

ル] メチル] ピペラジン・4塩酸塩の合成:



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(103mg)と3-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン(88mg)とを実施例1と同様に反応させ、塩酸塩とすることにより標記化合物を得た。

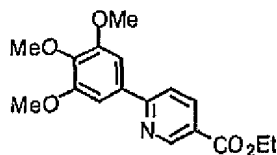
收量: 22 mg (10%)

¹H-NMR (遊離塩基として測定, 400MHz, CDCl₃) δ: 2.54 (br, 8H), 3.58 (s, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 3.97 (s, 6H), 7.21 (br, 1H), 7.23 (s, 4H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.56-8.62 (m, 2H)

$$m/z \text{ (EI)} : 600 [M^+]$$

製造例 4 4

6- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ニコチン酸エチルの合成：



3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸 (1.16 g) と 6-クロロニコチン酸エチル (1.02 g) を製造例 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

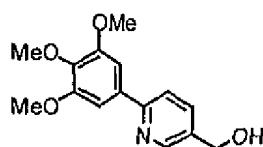
收量: 1.42 g (82%)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (t, 3H, J=7.2)

H z), 3.92 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.44 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 7.32 (s, 2H), 7.76 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.33 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.2 Hz), 9.26 (d, 1H, $J=2.2$ Hz)

製造例 45

5-ヒドロキシメチルー2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:



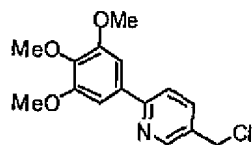
6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ニコチン酸エチル (658 mg) を製造例2と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 482 mg (85%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.76 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.68 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.78 (dd, 1H, $J=7.4$ Hz, 2.3 Hz), 8.63 (d, 1H, $J=2.3$ Hz)

製造例 46

5-クロロメチルー2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:

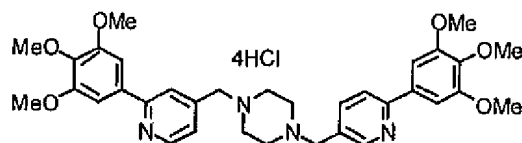


5-ヒドロキシメチルー2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (685 mg) を製造例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 717 mg (理論量)

実施例 28

N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-5-イル]メチル]-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・4塩酸塩の合成:



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103 mg) と 5-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (88 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、塩酸塩とすることにより標記化合物を得た。

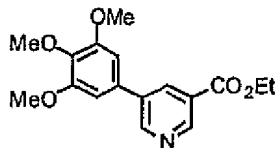
収量: 24 mg (11%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 2.50 (br, 8H), 3.49 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 6.94 (s, 2H), 7.20 (d, 1H, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.23 (s, 2H), 7.25 (br, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, $J=6.4\text{ Hz}$), 8.57~8.62 (m, 2H)

m/z (EI): 600 [M^+]

製造例 47

5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ニコチン酸エチルの合成:



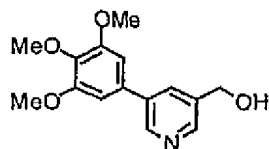
3, 4, 5-トリメトキシフェニルボロン酸 (6.36 g) と 5-クロロニコチン酸エチル (6.90 g) を製造例 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：7.19 g (76%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 3.91 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.46 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 6.79 (s, 2H), 8.44 (t, 1H, $J=2.1$ Hz), 8.96 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 9.18 (d, 1H, $J=1.8$ Hz)

製造例 48

3-ヒドロキシメチルー5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:



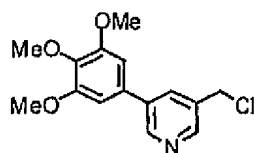
5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ニコチン酸エチル (7.19 g) を製造例2と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：3.83 g (61.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 4.39 (br, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.89 (t, 1H, $J=1.2$ Hz), 8.47 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 8.63 (d, 1H, $J=2.2$ Hz)

製造例 49

3-クロロメチルー5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジンの合成:



3-ヒドロキシメチルー5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン

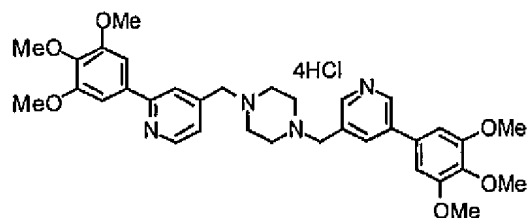
(2.85 g) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：1.97 g (65%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.67 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.87 (t, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.59 (d, 1H, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.76 (d, 1H, $J=2.1\text{ Hz}$)

実施例 29

N-[[5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-3-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・4塩酸塩の合成：



1-[(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル]ピペラジン (103 mg) と 3-クロロメチル-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン (88 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、塩酸塩とすることにより標記化合物を得た。

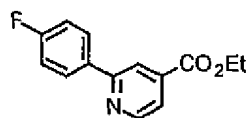
収量：20 mg (9%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 2.64 (br, 8H), 3.62 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.95 (s, 6H), 3.97 (s, 6H), 6.80 (s, 2H), 7.22 (dd, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$, 1.2 Hz), 7.26 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.60 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.73 (d, 1H, $J=2.2\text{ Hz}$)

m/z (E1) : 600 [M⁺]

製造例 50

2-(4-フルオロフェニル)イソニコチン酸エチルの合成:



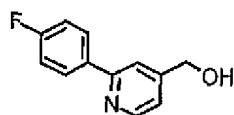
4-フルオロフェニルボロン酸 (166 mg) と 2-クロロイソニコチン酸エチル (200 mg) を製造例 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 226 mg (85%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (t, 3H, J=7.1 Hz), 4.44 (q, 2H, J=7.2 Hz), 7.17 (t, 2H, J=8.6 Hz), 7.77 (d, 1H, J=3.9 Hz), 8.02-8.06 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.80 (d, 1H, J=4.9 Hz)

製造例 51

2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシメチルピリジンの合成:



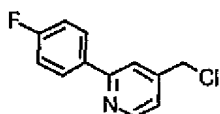
2-(4-フルオロフェニル)イソニコチン酸エチル (226 mg) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 181 mg (97%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.60 (s, 2H), 6.99-7.06 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.76 (dd, 2H, J=8.9 Hz, 5.3 Hz), 8.40 (d, 1H, J=5.1 Hz)

製造例 52

4-クロロメチル-2-(4-フルオロフェニル)ピリジンの合成:



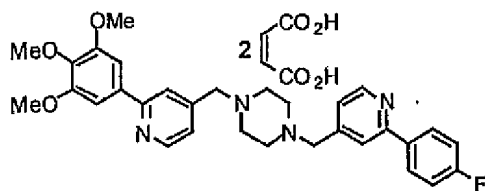
2- (4-フルオロフェニル) -4-ヒドロキシメチルピリジン (181mg) を製造例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 184mg (93%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : , 4.58 (s, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H, $J=4.9\text{Hz}$, 1.6Hz), 7.68 (s, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.65 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)

実施例30

N- [[2- (4-フルオロフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] -N' - [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン (285mg) と4-クロロメチルー2- (4-フルオロフェニル) ピリジン (183mg) とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

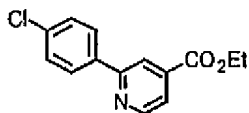
収量: 466mg (74%)

$^1\text{H-NMR}$ (マレイン酸塩として測定, 400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.86 (br, 8H), 3.78 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.89 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 6.16 (s, 4H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 8.07-8.11 (m, 2H), 8.62 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 8.63 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)

m/z (EI) : 528 $[M^+]$

製造例 5 3

2-(4-クロロフェニル)イソニコチン酸エチルの合成:



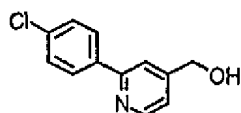
4-クロロフェニルボロン酸 (185 mg) と 2-クロロフェニルイソニコチン酸エチル (200 mg) を製造例 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 227 mg (81%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (t, 3H, $J=7.1$ Hz), 4.44 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 7.44 (dd, 2H, $J=7.2$ Hz, 1.7 Hz), 7.77 (dd, 1H, $J=5.1$ Hz, 1.4 Hz), 7.98 (dd, 2H, $J=6.7$ Hz, 1.7 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.79 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)

製造例 5 4

2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシメチルピリジンの合成:



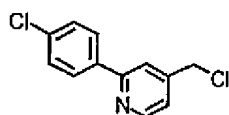
2-(4-クロロフェニル)イソニコチン酸エチル (255 mg) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 188 mg (88%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.67 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.36 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.58 (s, 1H), 7.78 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 8.48 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)

製造例 5 5

4-クロロメチル-2-(4-クロロフェニル)ピリジンの合成:



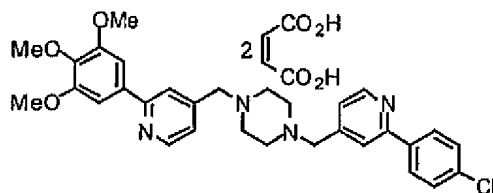
2-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシメチルピリジン (188 mg)
を製造例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 176 mg (87%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.59 (s, 2H), 7.25 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.44 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.70 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.67 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

実施例31

N-[2-(4-クロロフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (250 mg) と 4-クロロメチル-2-(4-クロロフェニル)ピリジン (175 mg) とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量: 399 mg (70%)

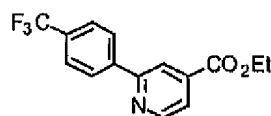
$^1\text{H-NMR}$ (マレイン酸塩として測定, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.88 (br, 8H), 3.78 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.91 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 6.16 (s, 4H), 7.32 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.35 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.37 (

s, 2H), 7.51 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.86 (s, 1H),
7.88 (s, 1H), 8.06 (d, 2H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.62 (d,
1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.64 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

m/z (EI) : 545, 547 [M^+]

製造例 56

2-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソニコチン酸エチルの合成:



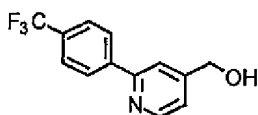
4-トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (255 mg) と 2-クロロイソニコチン酸エチル (200 mg) を製造例 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 215 mg (68%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (br, 3H), 4.43 (br, 2H), 7.63 (dd, 2H, $J=8.5\text{ Hz}$, 3.0 Hz), 7.71–7.73 (m, 1H), 8.06 (br, 2H), 8.21 (dd, 1H, $J=2.6\text{ Hz}$, 1.6 Hz), 8.74 (dt, 1H, $J=5.0\text{ Hz}$, 0.9 Hz)

製造例 57

4-ヒドロキシメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジンの合成:



2-(4-トリフルオロメチルフェニル)イソニコチン酸エチル (215 mg) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

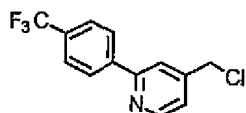
収量: 170 mg (92%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.74 (s, 2H), 7.22 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.69 (d, 2H, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.

7.0 (s, 1H), 8.01 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 8.56 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)

製造例 58

4-クロロメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジンの合成:

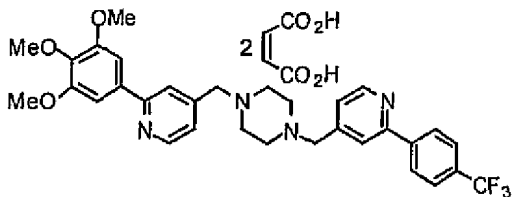


4-ヒドロキシメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン (170 mg) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 175 mg (96%)

実施例 32

N-[[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (203 mg) と 4-クロロメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ピリジン (159 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、マレイン酸塩とすることにより標記化合物を得た。

収量: 359 mg (75%)

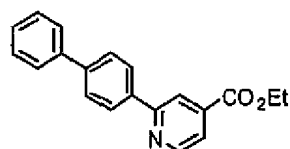
$^1\text{H-NMR}$ (マレイン酸塩として測定, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.82-2.88 (m, 8H), 3.78 (s, 4H), 3.89 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.16 (s, 4H), 7.31 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.36 (s, 2H), 7.40 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.

8.2 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.84 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.26 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 8.62 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 8.69 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)

m/z (EI) : 578 [M^+]

製造例 59

2-(4-ビフェニル)イソニコチン酸エチルの合成:

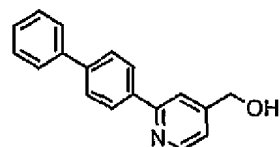


4-ビフェニルボロン酸 (3.50 g) と 2-クロロイソニコチン酸エチル (3.15 g) を製造例 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 4.30 g (84%)

製造例 60

2-(4-ビフェニル)-4-ヒドロキシメチルピリジンの合成:

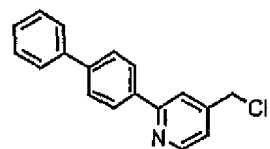


2-(4-ビフェニル)イソニコチン酸エチル (4.30 g) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 2.70 g (72%)

製造例 61

2-(4-ビフェニル)-4-クロロメチルピリジンの合成:



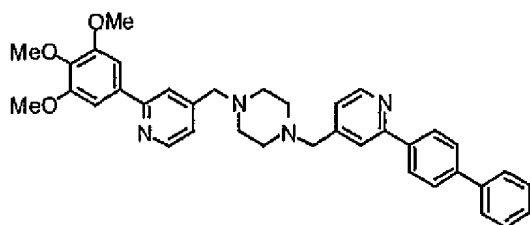
2-(4-ビフェニル)-4-ヒドロキシメチルピリジン (2.70 g) を製

造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：2.00 g (76%)

実施例 33

N-[[2-(4-ビフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成：



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (69 mg) と 2-(4-ビフェニル)-4-クロロメチルピリジン (56 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、遊離塩基の形で標記化合物を得た。

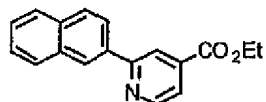
収量：75 mg (42%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.32–2.87 (m, 8H), 3.50–3.75 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 7.18–7.30 (m, 5H), 7.31–7.47 (m, 3H), 7.63–7.81 (m, 5H), 8.07 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.10 (m, 2H)

m/z (EI): 586 [M^+]

製造例 62

2-(2-ナフチル)イソニコチン酸エチルの合成：



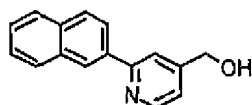
2-ナフチルボロン酸 (3.50 g) と 2-クロロイソニコチン酸エチル (3.

7.7 g) を製造例 1 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量：5.00 g (88%)

製造例 63

4-ヒドロキシメチル-2-(2-ナフチル)ピリジンの合成：

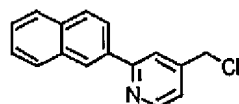


2-(2-ナフチル)イソニコチン酸エチル (5.00 g) を製造例 2 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：3.30 g (79%)

製造例 64

4-クロロメチル-2-(2-ナフチル)ピリジンの合成：

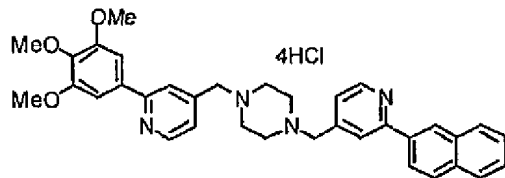


4-ヒドロキシメチル-2-(2-ナフチル)ピリジン (3.30 g) を製造例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：3.30 g (92%)

実施例 34

N-[[2-(2-ナフチル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・4塩酸塩の合成：



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (69 mg) と 4-クロロメチル-2-(2-ナフチル)ピリジン (56 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、塩酸塩の形で標記化合物を得

た。

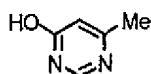
収量：20mg (14%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400MHz, CDCl_3) δ : 2.57 (br, 8H), 3.59 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.22–7.24 (m, 4H), 7.45–7.52 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.86–7.95 (m, 4H), 8.14 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 8.49 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 8.67 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)

m/z (EI): 560 [M^+]

製造例65

4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジンの合成:



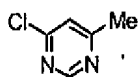
4-ヒドロキシ-2-メルカプト-6-メチルピリミジン (3.0g) をエタノール (50mL) とアンモニア水 (10mL) の混合溶媒に溶解した。ラネーニッケル ($R=100$ 、ウェットタイプ、6.0g) を加え、90℃で2時間攪拌した。セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出を行い有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた粗結晶をクロロホルム-エーテルで再結晶し目的化合物を得た。

収量：1.20g (52%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.30 (s, 3H), 6.29 (s, 1H), 8.07 (s, 1H)

製造例66

4-クロロ-6-メチルピリミジンの合成:

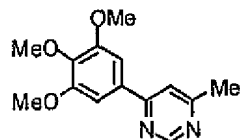


4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジン (782 mg) を塩化ホスホリル (6.6 mL) に溶解し、還流温度にて1時間攪拌した。氷水に反応液を滴下し、2M-水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して標記化合物を得た。

収量: 913 mg (理論量)

製造例 67

4-メチル-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリミジンの合成:



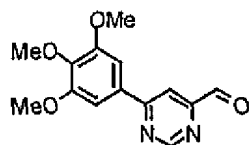
4-クロロ-6-メチルピリミジン (913 mg) と3,4,5-トリメトキシフェニルボロン酸 (2.73 g) とを製造例1と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 920 mg (50%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.51 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 7.25 (s, 2H), 7.44 (d, 1H, $J=0.6\text{ Hz}$), 8.02 (d, 1H, $J=1.2\text{ Hz}$)

製造例 68

6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボアルデヒドの合成:



4-メチル-6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリミジン (920

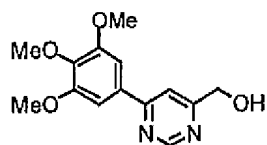
mg) をジオキサン (100 mL) に溶解し、二酸化セレン (784 mg) を加え 105℃ で終夜撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出を行い有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで脱水した後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) で精製し、標記化合物を得た。

収量：492 mg (51%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.95 (s, 3H), 3.99 (s, 6H), 7.44 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 10.11 (s, 1H)

製造例 69

4-ヒドロキシメチルー6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリミジンの合成：



6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボアルデヒド (364 mg) をメタノール (50 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (25 mg) を氷冷下で加え室温で2時間撹拌した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50：1) で精製し、標記化合物を得た。

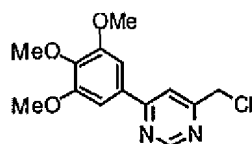
収量：339 mg (92%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.93 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.84 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)

製造例 70

4-クロロメチルー6-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリミジンの合

成：



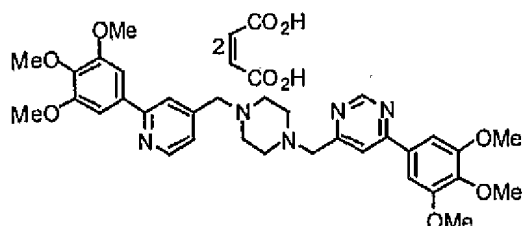
4-ヒドロキシメチルー6-(3、4、5-トリメトキシフェニル)ピリミジン (339mg) を製造例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：174mg (60%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.86 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 4.61 (s, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 9.10 (s, 1H)

実施例35

N-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N'-[[6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリミジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成：



1-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (113mg) と4-クロロメチルー6-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリミジン (126mg) とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩の形で標記化合物を得た。

収量：20mg (14%)

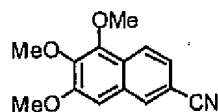
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400MHz, CDCl_3) δ : 2.50-2.75 (m, 8H), 3.61 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 3.98 (s,

6 H), 7.22–7.24 (m, 3 H), 7.36 (s, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 8.60 (d, 1 H, $J=5.1$ Hz), 9.17 (s, 1 H)

m/z (EI) : 601 [M^+]

製造例 7 1

5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボニトリルの合成:

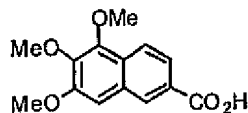


無水THF (5 mL) にアルゴン気流下 -75°C で、2.0 M-リチウムジイソプロピルアミド (2.55 mL) を加え、次いで3-シアノプロピオンアルデヒドジメチルアセタール (672 mg) の無水THF溶液 (5 mL) を滴下し、 -75°C で1時間攪拌した。次いで3, 4, 5-トリメトキシベンズアルデヒド (1.0 g) の無水THF溶液 (5 mL) を滴下した。室温に戻し、1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール (6 mL) に溶解し、ゆっくりと硫酸 (1 mL) を加え 100°C にて1時間攪拌した。 0°C にて4 M-水酸化カリウム水溶液で弱アルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 1 : 3 \rightarrow 1 : 1) で精製し、標記化合物を得た。

収量: 847 mg (68%)

製造例 7 2

5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボン酸の合成:



前述の5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボニトリル (5.8 g

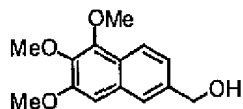
) をエタノール (40 mL) に溶かし、水酸化カリウム (11.2 g) の水溶液 (10 mL) を加え、還流下 1 時間撹拌した。放冷後溶媒を留去し、残渣を水に溶かし、エーテルで洗浄後、水層を希塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物を得た。

収量: 5.2 g (85%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.00 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H, $J=8.8$ Hz, 1.7 Hz), 8.12 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 8.55 (d, 1H, $J=1.5$ Hz)

製造例 73

2-ヒドロキシメチル-5, 6, 7-トリメトキシナフタレンの合成:



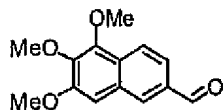
アルゴン気流下、氷冷下、無水 THF (40 mL) に水素化リチウムアルミニウム (579 mg) を加え、次いで 5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボン酸 (4.0 g) の無水 THF 溶液 (40 mL) を滴下し、室温で 4 時間撹拌した。反応液にエーテル (150 mL) を加え、硫酸ナトリウム十水和物を加え、15 分間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) で精製して、標記化合物を得た。

収量: 3.8 g (理論量)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.97 (s, 6H), 4.04 (s, 3H), 4.82 (d, 2H, $J=5.6$ Hz), 6.93 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 1.7 Hz), 7.66 (s, 1H), 8.03 (d, 1H, $J=8.6$ Hz)

製造例 7 4

5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボアルデヒドの合成:



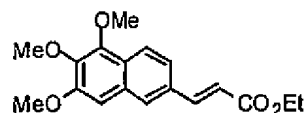
2-ヒドロキシメチル-5, 6, 7-トリメトキシナフタレン (3.78 g) をジクロロメタン (100 mL) に溶解し二クロム酸ピリジウム (8.61 g) を加え室温にて4時間撹拌した。反応液をろ過し、不溶物をクロロホルムで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、残渣を酢酸エチルで希釈し2M-塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3→1:1) で精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して標記化合物を得た。

収量: 3.24 g (86%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.01 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$, 1.6 Hz), 8.15 (d, 1H, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.19 (d, 1H, $J=1.5\text{ Hz}$), 10.11 (s, 1H)

製造例 7 5

3-(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル) プロペン酸エチルの合成:



5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボアルデヒド (1.23 g) を製造例 8 と同様に処理し、標記化合物を得た。

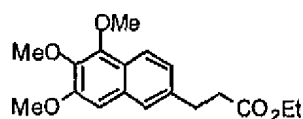
収量: 1.79 g (理論量)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35 (t, 3H, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.98 (s, 6H), 4.04 (s, 3H), 4.24 (q,

2H, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.53 (d, 1H, $J=16.1\text{ Hz}$), 6.96 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$), , 7.78 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, $J=16.1\text{ Hz}$), 8.03 (d, 1H, $J=8.8\text{ Hz}$)

製造例 76

3-(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル) プロピオン酸エチルの合成:



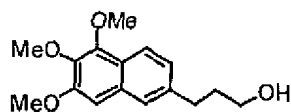
3-(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル) プロペン酸エチル (1.70 g) を製造例6と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 1.28 g (81%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.23 (t, 3H, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.68 (t, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.07 (t, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.13 (q, 2H, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.89 (s, 1H), 7.21 (dd, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$, 1.6 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, $J=8.5\text{ Hz}$)

製造例 77

2-(3-ヒドロキシプロピル)-5, 6, 7-トリメトキシナフタレンの合成:



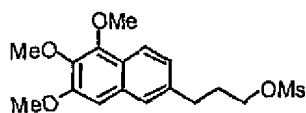
3-(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル) プロピオン酸エチル (1.28 g) を製造例2と同様に処理し、標記目的物を得た。

収量: 1.13 g (理論量%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.55 (s, 1H), 1.97 (m, 2H), 2.84 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 3.71 (dd, 2H, $J=2.0\text{Hz}$, 6.3Hz), 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.22 (dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1.7Hz), 7.49 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$)

製造例 78

2-(3-メタンサルホニルオキシプロピル)-5,6,7-トリメトキシナフタレンの合成:



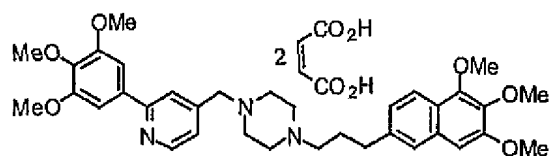
2-(3-ヒドロキシプロピル)-5,6,7-トリメトキシナフタレン (1.26 g) を製造例 7 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 1.55 g (95%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.16 (quint, 2H, $J=7.8\text{Hz}$), 2.90 (t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$), 3.00 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.05 (s, 3H), 4.25 (t, 3H, $J=7.8\text{Hz}$), 6.93 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H, $J=8.4\text{Hz}$, 1.7Hz), 7.63 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.83 (d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$)

実施例 36

N-[3-(5,6,7-トリメトキシナフタレン-2-イル)プロピル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1- [[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (113 mg) と 2-(3-メタンスルホニルオキシプロピル)-5, 6, 7-トリメトキシナフタレン (117 mg) とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩の形で標記化合物を得た。

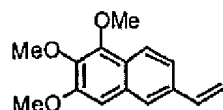
収量: 145 mg (53%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 1.88 (quint, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$), 2.40 (t, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$), 2.51 (br, 8H), 2.74 (t, 2H, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.46 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 7.15–7.20 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.56 (d, 1H, $J=3.1\text{ Hz}$)

m/z (EI): 601 [M^+]

製造例79

5, 6, 7-トリメトキシ-2-ビニルナフタレンの合成:



アルゴン気流下、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (2.8 g) を無水THF (10 mL) に懸濁し、 -20°C で 1.7 M-tert-ブチルリチウムヘキサン溶液 (3.3 mL) を滴下した。反応液を室温に戻し、1時間攪拌した後、再度 -20°C に冷却し、5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-カルボアルデヒド (1.26 g) の無水THF溶液 (30 mL) を滴下し、室温で

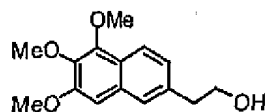
夜撹拌した。溶媒を留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：8）で精製し、標記化合物を得た。

収量 1.15 g (93%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.93 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.31 (d, 1H, $J=10.9$ Hz), 5.85 (d, 1H, $J=17.6$ Hz), 6.83 (dd, 1H, $J=17.5$ Hz, 10.7 Hz), 6.90 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H, $J=8.7$ Hz, 1.7 Hz), 7.59 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, $J=8.6$ Hz)

製造例 80

2-(2-ヒドロキシエチル)-5,6,7-トリメトキシナフタレンの合成:



アルゴン気流下、5,6,7-トリメトキシ-2-ビニルナフタレン (1.215 g) を無水 THF (10 mL) に溶かし、0℃で 1M-ボラン THF 溶液 (4.7 mL) を滴下し室温で 2 時間撹拌した。0℃で水 (4 mL) を加え、次いで 4M-水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL) を加えた。0℃で反応液に 31% 過酸化水素水 (0.5 mL) を加えた後に 50℃で 50 分間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：8）で精製し、標記化合物を得た。

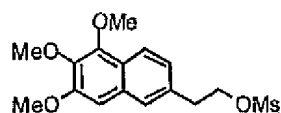
収量: 1.03 g (84%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.02 (br, 1H),

2. 95 (d, 2H, $J=6.6$ Hz), 3. 87 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3. 93 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 4. 02 (s, 3H), 6. 88 (s, 1H), 7. 20 (dd, 1H, $J=8.5$ Hz, 1. 7 Hz), 7. 50 (s, 1H), 7. 97 (d, 1H, $J=8.6$ Hz)

製造例 81

2-(2-メタンサルホニルオキシエチル)-5, 6, 7-トリメトキシナフタレンの合成:



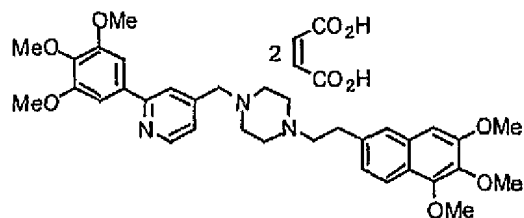
2-(2-ヒドロキシエチル)-5, 6, 7-トリメトキシナフタレン (1. 26 g) を製造例 7 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 1. 55 g (95%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2. 84 (s, 3H), 3. 18 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 3. 96 (s, 3H), 3. 97 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 4. 49 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 6. 90 (s, 1H), 7. 22 (dd, 1H, $J=9.4$ Hz, 1. 2 Hz), 7. 54 (s, 1H), 8. 00 (d, 1H, $J=8.6$ Hz)

実施例 37

N-[2-(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル) エチル]-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メ

チル] ピペラジン (290mg) と 2-(2-メタンスルホニルオキシエチル)-5, 6, 7-トリメトキシナフタレン (218mg) とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩の形で標記化合物を得た。

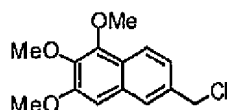
収量: 131mg (25%)

$^1\text{H-NMR}$ (マレイン酸塩として測定、400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.79 (t, 4H, $J=4.9\text{Hz}$), 3.07-3.11 (m, 2H), 3.23 (t, 4H, $J=4.9\text{Hz}$), 3.29-3.33 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.12 (s, 4H), 7.04 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H, $J=8.5\text{Hz}$, 1.7Hz), 7.28 (dd, 1H, $J=5.9\text{Hz}$, 1.0Hz), 7.36 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.91 (d, 1H, $J=4.2\text{Hz}$), 8.59 (d, 1H, $J=4.7\text{Hz}$)

m/z (EI): 587 [M^+]

製造例82

2-クロロメチル-5, 6, 7-トリメトキシナフタレンの合成:



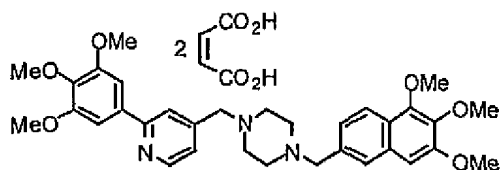
2-ヒドロキシメチル-5, 6, 7-トリメトキシナフタレン (781mg) を製造例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 608mg (73%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.96 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H, $J=8.6\text{Hz}$, 1.5Hz), 7.67 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$)

実施例38

N-[(5, 6, 7-トリメトキシナフタレン-2-イル)メチル]-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (529 mg) と 2-クロロメチル-5, 6, 7-トリメトキシナフタレン (411 mg) とを実施例1と同様に反応させ、マレイン酸塩の形で標記化合物を得た。

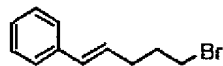
収量: 198 mg (16%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 2.52 (br, 8H), 3.55 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 3.95 (s, 6H), 4.02 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, $J=5.7\text{ Hz}$), 7.21 (s, 2H), 7.32 (dd, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$, 1.6 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.56 (d, 1H, $J=5.7\text{ Hz}$)

m/z (EI): 587 [M^+]

製造例 83

(E)-5-ブロモ-1-フェニル-1-ペンテンの合成



乾燥2-プロパノール (30 mL) に金属ナトリウム (303 mg) を加え、70℃にて攪拌した。溶解後、0℃にてベンズアルデヒド (1.0 g) を加え、次に4-ブロモブチルトリフェニルホスホニウムブロミド (5.4 g) を加え、

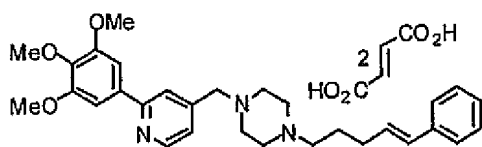
徐々に室温に戻した。5時間後、反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン）で精製し、標記化合物を得た。

収量：806mg（38%）

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ ：1.96–2.02（m, 2H）, 2.34–2.46（m, 2H）, 3.41（t, 2H, $J=6.7\text{Hz}$ ）, 6.12（dd, 1H, $J=17.4\text{Hz}$, 6.8Hz ）, 6.42（d, 1H, $J=16.0\text{Hz}$ ）, 7.18–7.33（m, 5H）

実施例39

N-[(E)-5-フェニル-4-ペンテニル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2フマル酸塩の合成：



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン（226mg）と（E）-5-ブロモ-1-フェニル-1-ペンテン（113mg）とを実施例1と同様に反応させ、フマル酸塩の形で標記化合物を得た。

収量：150mg（42%）

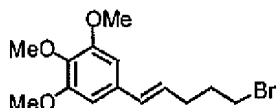
$^1\text{H-NMR}$ （フマル酸塩として測定、400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ：1.59–1.61（m, 2H）, 2.18–2.24（m, 2H）, 2.28–2.51（m, 10H）, 3.58（s, 2H）, 3.77（s, 3H）, 3.83（s, 6H）, 6.19–6.28（m, 1H）, 6.39（d, 1H, $J=15.6\text{Hz}$ ）, 6.62（s, 4H）, 7.14–7.34（m, 6H）, 7.34（s, 2H）, 7.74（s, 1H）, 8.53（d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$ ）

z)

 m/z (EI) : 487 [M⁺]

製造例 84

(E) - 5 - ブロモ - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 1 - ペンテンの合成:

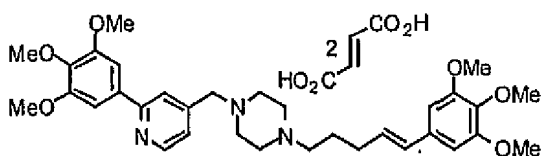


3, 4, 5 - トリメトキシベンズアルデヒド (9.81 g) と 4 - ブロモブチルトリフェニルホスホニウムブロミド (23.93 g) を製造例 83 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 5.10 g (32%)

実施例 40

N - [(E) - 5 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 4 - ペンテニル] - N' - [[2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン - 4 - イル] メチル] ピペラジン・2 フマル酸塩の合成:



1 - [[2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン - 4 - イル] メチル] ピペラジン (151 mg) と (E) - 5 - ブロモ - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 1 - ペンテン (114 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、フマル酸塩の形で標記化合物を得た。

収量: 106 mg (36%)

¹H-NMR (フマル酸塩として測定、400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.62 - 1.67 (m, 2H), 2.17 - 2.22 (m, 2H), 2.43 - 2.47 (m, 2H), 2.51 - 2.56 (m, 8H), 3.40 (s, 3H),

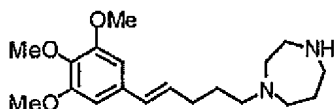
3. 70 (s, 3H), 3. 78 (s, 2H), 3. 79 (s, 6H), 3. 88 (s, 6H), 6. 16 (dt, 1H, J=15. 8Hz, 6. 6Hz), 6. 31 (d, 1H, J=15. 8Hz), 6. 21 (s, 2H), 6. 63 (s, 4H), 7. 22 (d, 1H, J=4. 9Hz), 7. 34 (s, 2H), 7. 73 (s, 1H), 8. 53 (d, 1H, J=5. 1Hz)

m/z (EI) : 577

製造例 85

1-[(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-4-ペンテニル]

ホモピペラジンの合成:



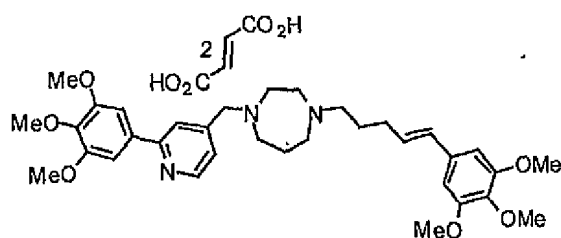
(E)-5-ブロモ-1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-1-ペンテン (434mg) とホモピペラジン (276mg) とを製造例4と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 279mg (60%)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1. 62-1. 70 (m, 2H), 1. 74-1. 80 (m, 2H), 2. 20-2. 25 (m, 2H), 2. 53-2. 56 (m, 2H), 2. 66-2. 72 (m, 4H), 2. 90-2. 95 (m, 4H), 3. 84 (s, 3H), 3. 87 (s, 6H), 6. 14 (dt, 1H, J=15. 6Hz, 6. 8Hz), 6. 32 (d, 1H, J=15. 6Hz), 6. 57 (s, 2H)

実施例 41

N-[(E)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-4-ペンテニル]-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ホモピペラジン・2フマル酸塩の合成:



1-[(E)-5-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-4-ペンテニル]ホモピペラジン(279mg)と4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(244mg)とを実施例1と同様に反応させ、フマル酸塩の形で標記化合物を得た。

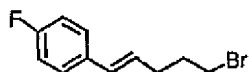
収量: 267mg (39%)

$^1\text{H-NMR}$ (フマル酸塩として測定、400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.63-1.70 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 2H), 2.19-2.24 (m, 2H), 2.65-2.69 (m, 2H), 2.75-2.79 (m, 4H), 2.83-2.89 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.89 (s, 6H), 6.16 (dt, 1H, $J=15.9\text{Hz}$, 6.6Hz), 6.32 (d, 1H, $J=15.9\text{Hz}$), 6.59 (s, 6H), 7.24 (d, 1H, $J=3.7\text{Hz}$), 7.34 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)

m/z (EI): 591

製造例86

(E)-5-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1-ペンテンの合成:



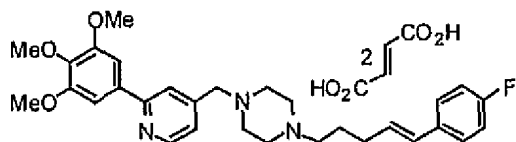
4-フルオロベンズアルデヒド(1.0g)と4-ブロモブチルトリフェニルホスホニウムブロミド(4.62g)とを製造例83と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：811mg (41%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.98–2.06 (m, 2H), 2.34–2.45 (m, 2H), 3.45 (t, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 6.07 (dt, 1H, $J=15.8\text{Hz}$, 7.0Hz), 6.40 (d, 1H, $J=15.9\text{Hz}$), 6.96–7.31 (m, 4H)

実施例 42

N-[(E)-5-(4-フルオロフェニル)-4-ペンテニル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2フマル酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (226mg) と (E)-5-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)-1-ペンテン (122mg) とを実施例1と同様に反応させ、フマル酸塩の形で標記化合物を得た。

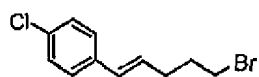
収量：76mg (21%)

$^1\text{H-NMR}$ (フマル酸塩として測定、400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.54–1.66 (m, 2H), 2.17–2.23 (m, 2H), 2.40–2.53 (m, 10H), 3.60 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 6.14–6.22 (m, 1H), 6.36–6.40 (m, 1H), 6.63 (s, 4H), 7.00–7.08 (m, 2H), 7.23 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.34 (s, 2H), 7.31–7.37 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)

m/z (EI): 505 [M^+]

製造例 87

(E) - 5 - ブロモ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ペンテンの合成:



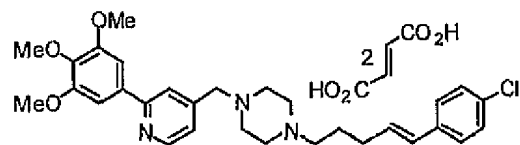
4 - クロロベンズアルデヒド (1.0 g) と 4 - ブロモブチルトリフェニルホスホニウムブロミド (4.08 g) とを製造例 83 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 401 mg (22%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.92–2.03 (m, 2H), 2.32–2.45 (m, 2H), 3.42 (t, 2H, $J=6.7\text{ Hz}$), 6.11 (dt, 1H, $J=15.8\text{ Hz}$, 7.0 Hz), 6.37 (d, 1H, $J=15.9\text{ Hz}$), 7.16–7.29 (m, 4H)

実施例 43

N - [(E) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ペンテニル] - N' - [[2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン - 4 - イル] メチル] ピペラジン・2 フマル酸塩の合成:



1 - [[2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン - 4 - イル] メチル] ピペラジン (480 mg) と (E) - 5 - ブロモ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ペンテン (364 mg) とを実施例 1 と同様に反応させ、フマル酸塩の形で標記化合物を得た。

収量: 144 mg (14%)

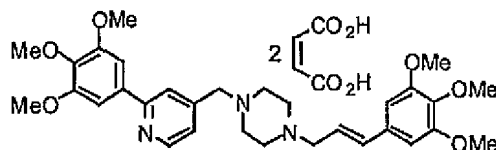
$^1\text{H-NMR}$ (フマル酸塩として測定、400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.56–1.64 (m, 2H), 2.14–2.20 (m, 2H), 2.40–2.53 (m, 10H), 3.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.84

(s, 6H), 6.19–6.26 (m, 1H), 6.35 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.59 (s, 4H), 7.20 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.25 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.31 (s, 2H), 7.32 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.72 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)

m/z (EI) : 522, 524 [M^+]

実施例 44

N-[(E)-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペニル]-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オール (50 mg) を四塩化炭素 (5.0 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (75.5 mg) を加え、還流温度で一夜撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をアセトニトリル (5.0 mL) に溶解し、1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (70 mg)、ヨウ化カリウム (47 mg)、炭酸カリウム (55 mg) を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をリシカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) で精製し、標記化合物をマレイン酸塩の形で得た。

収量: 48 mg (26%)

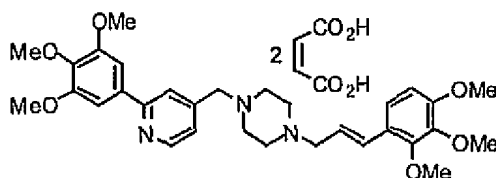
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 2.42–2.78 (m, 8H), 3.17 (d, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.59 (s,

2H), 3.48 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.91 (s, 3H),
3.98 (s, 6H), 6.10–6.25 (m, 1H), 6.45 (d, 1H,
J=15.6 Hz), 6.11 (s, 2H), 7.22–7.24 (m, 3H),
7.64 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J=4.9 Hz)

m/z (EI) : 549 [M⁺]

実施例 45

N-[(E)-3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-2-プロペニル]
-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]
メチル]ピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)-2-プロペン-1-オール (1
22 mg) を実施例 44 と同様に処理し、次いで 1-[[2-(3,4,5-ト
リメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (180 mg)
と実施例 44 と同様に反応させ、標記化合物をマレイン酸塩の形で得た。

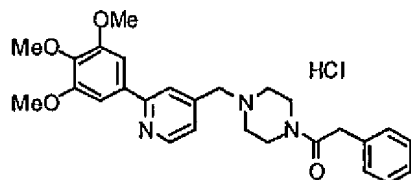
収量: 17 mg (9%)

¹H-NMR (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl₃) δ: 2.45–
2.80 (m, 8H), 3.19 (d, 2H, J=7.2 Hz), 3.59 (s,
2H), 3.85 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H),
3.91 (s, 3H), 4.00 (s, 6H), 6.18 (dt, 1H, J=1
6.0 Hz, 7.2 Hz), 6.65 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.73
(d, 1H, J=15.8 Hz), 7.17 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.
22–7.24 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J
=5.1 Hz)

m/z (EI) : 549 [M⁺]

実施例 4 6

N-フェニルアセチル-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・塩酸塩の合成：



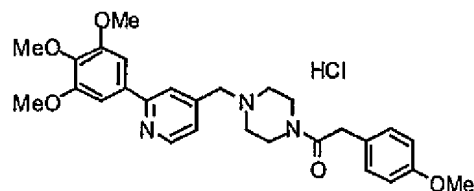
1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103 mg) をジクロロメタン (0.9 mL) に溶解し、塩化フェニルアセチル (60 mg) を加え氷冷下で1時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50：1) で精製し、最後に塩酸塩として標記化合物を得た。
収量：10 mg (7%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 2.28 (br, 2H), 2.46 (br, 2H), 3.47 (br, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.69 (br, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.18-7.32 (m, 8H), 7.59 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

m/z : 461 [M^+]

実施例 4 7

N-(4-メトキシフェニル)アセチル-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・塩酸塩の合成：



1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン (103mg) と塩化 (4-メトキシフェニル) アセチル (60mg) を実施例46と同様に反応させ、標記化合物を塩酸塩として得た。

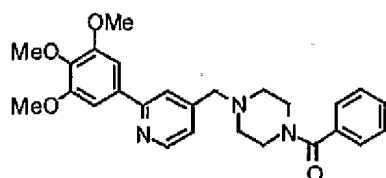
収量: 18mg (11%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400MHz, CDCl_3) δ : 2.32 (br, 2H), 2.48 (br, 2H), 3.48 (br, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.66-3.72 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 6.85 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.14 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.21-7.25 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)

m/z: 491 [M^+]

実施例48

N-ベンゾイル-N'- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジンの合成:



1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン (103mg) と塩化ベンゾイル (55mg) を実施例46と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

収量: 97mg (73%)

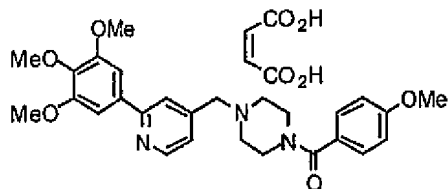
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.27-2.80 (m, 4H), 3.40-3.57 (br. s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.75-3.88 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.40 (s, 5H), 7.64 (s, 1H), 8.6

1 (d, 1H, $J = 4.9 \text{ Hz}$)

$m/z : 447 [M^+]$

実施例 49

N-(4-メトキシベンゾイル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・マレイン酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103 mg) と塩化4-メトキシベンゾイル (67 mg) を実施例 46 と同様に反応させ、標記化合物をマレイン酸塩として得た。

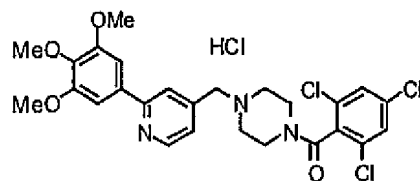
収量: 15 mg (8%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 2.38-2.67 (br, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.55-3.76 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 6.91 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.22-7.23 (m, 3H), 7.39 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.63 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J = 4.9 \text{ Hz}$)

$m/z : 477 [M^+]$

実施例 50

N-(2,4,6-トリクロロベンゾイル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・塩酸塩の合成:



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(103mg)と塩化2, 4, 6-トリクロロベンゾイル(95mg)を実施例46と同様に反応させ、標記化合物を塩酸塩として得た。

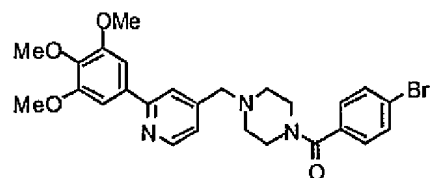
収量: 29mg (16%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400MHz, CDCl_3) δ : 2.49 (t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 2.61 (t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 3.28 (t, 2H, $J=5.0\text{Hz}$), 3.61 (s, 2H), 3.85-3.92 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.20-7.25 (m, 3H), 7.36 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)

m/z : 549 [M^+]

実施例51

N-(4-ブロモベンゾイル)-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成:



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン(103mg)と塩化4-ブロモベンゾイル(66mg)を実施例46と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

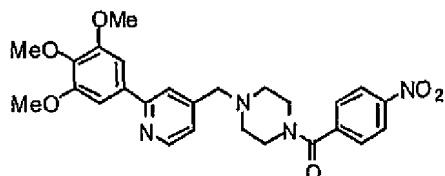
収量: 35mg (22%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400MHz, CDCl_3) δ : 3.37 (br, 8H), 3.86 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.62 (s, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.42 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.66 (d, 2H, $J=6.5\text{Hz}$), 8.00 (dd, 1H, $J=5.9\text{Hz}$, 1.8Hz), 8.77 (s, 1H), 8.82 (d, 1H, $J=5.9\text{Hz}$)

m/z : 526 $[M^+]$

実施例 5 2

N-(4-ニトロベンゾイル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103 mg) と塩化4-ニトロベンゾイル (72 mg) を実施例 4 6 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

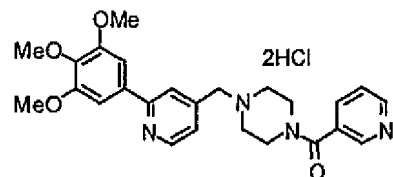
収量: 76 mg (51%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 2.35–2.72 (m, 4H), 3.33–3.48 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.80–3.89 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.21–7.23 (m, 3H), 7.58 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.62 (s, 1H), 8.28 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.62 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

m/z : 492 $[M^+]$

実施例 5 3

N-ニコチノイル-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2塩酸塩の合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103 mg) とニコチン酸クロリド塩酸塩 (70 mg) を実

施例 46 と同様に反応させ、標記化合物を塩酸塩として得た。

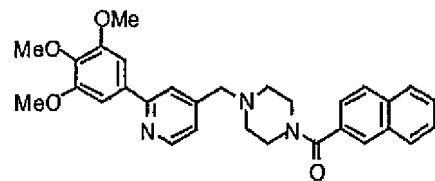
収量：45 mg (29%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 2.39–2.68 (m, 4H), 3.41–3.54 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.77–3.88 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.22–7.25 (m, 3H), 7.34–7.38 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.75–7.77 (m, 1H), 8.62 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.66 (d, 1H, $J=1.7\text{ Hz}$), 8.67 (s, 1H)

m/z : 448 $[\text{M}^+]$

実施例 54

N-(2-ナフトイル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103 mg) と塩化 2-ナフトイル (57 mg) を実施例 46 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

収量：21 mg (14%)

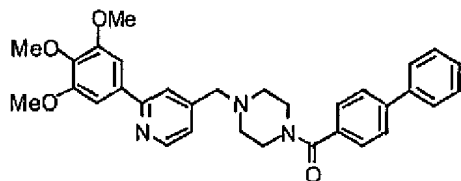
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 2.49 (br, 2H), 2.64 (br, 2H), 3.54 (br, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 7.24 (s, 2H), 7.38 (dd, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$, 1.4 Hz), 7.48 (dd, 1H, $J=8.4\text{ Hz}$, 1.8 Hz), 7.52–7.57 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.88–7.94 (m, 4H), 8.52 (d, 1H, J

= 5.1 Hz)

m/z : 497 [M⁺]

実施例 55

N-(4-フェニルベンゾイル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103 mg) と塩化4-フェニルベンゾイル (85 mg) を実施例 46 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

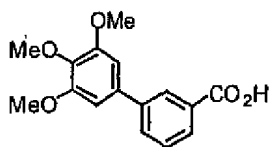
収量: 78 mg (50%)

¹H-NMR (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl₃) δ: 2.36-2.72 (m, 4H), 3.48 (br, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.82 (br, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.44-7.63 (m, 9H), 8.62 (d, 1H, J=5.1 Hz)

m/z : 523 [M⁺]

製造例 88

3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)安息香酸の合成:

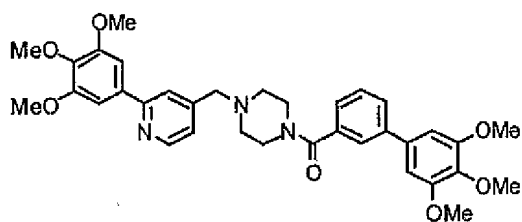


3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)安息香酸エチル (1.19 g) を製造例 9 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 986 mg (91%)

実施例 56

N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンゾイル] -N' - [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジンの合成:



1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン (226 mg) と 3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) 安息香酸 (173 mg) と 4- (ジメチルアミノ) ピリジン (61 mg) をジクロロメタン (3 mL) に溶解し、トリエチルアミン (2.1 μ L) を加えた。氷冷下水溶性カルボジイミド・塩酸塩 (115 mg) を加え、0°C で2時間、室温で一夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=40:1) で精製し、標記化合物を遊離塩基として得た。

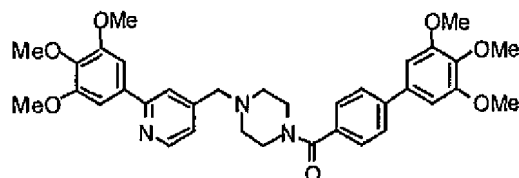
収量: 94 mg (32%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 2.44 (br, 4H), 2.60 (br, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.97 (s, 6H), 6.77 (s, 2H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.46 (t, 1H, $J=3.9\text{ Hz}$), 7.59-7.62 (m, 4H), 8.61 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

m/z : 613 [M^+]

実施例 57

N- [4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンゾイル] -N' - [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジンの合成:



1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン (103 mg) をジクロロメタン (0.9 mL) に溶解し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (0.9 mL) を加えた。続いて塩化4- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンゾイル (55 mg) を氷冷下滴下し1時間攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=50:1) で精製し、標記化合物を遊離塩基として得た。

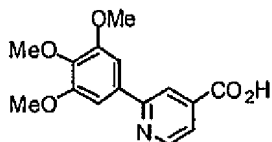
収量: 134 mg (74%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 2.49-2.59 (m, 4H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.80-3.88 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.00 (s, 6H), 6.77 (s, 2H), 7.23-7.24 (m, 3H), 7.48 (d, 2H, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.59 (d, 2H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.64 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

m/z: 613 [M^+]

製造例89

2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) イソニコチン酸の合成:

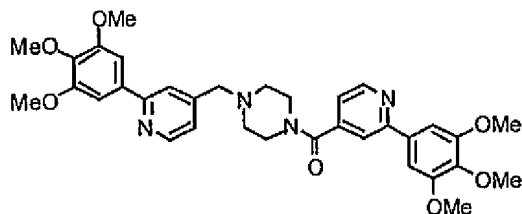


2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) イソニコチン酸エチル (3. 17 g) を製造例 9 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：2. 60 g (90%)

実施例 58

N- [2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) イソニコチノイル] -N'-
[[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル]
ピペラジンの合成：



1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン (160 mg) と 2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) イソニコチン酸 (113 mg) を実施例 56 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

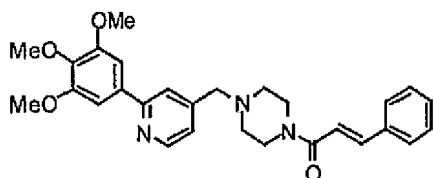
収量：111 mg (47%)

¹H-NMR (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl₃) δ : 2. 40-2. 52 (m, 2H), 2. 57-2. 67 (m, 2H), 3. 40-3. 51 (m, 2H), 3. 62 (s, 2H), 3. 83-3. 87 (m, 2H), 3. 90 (s, 3H), 3. 91 (s, 3H), 3. 96 (s, 6H), 3. 97 (s, 6H), 7. 17 (d, 1H, J=4. 8 Hz), 7. 20-7. 35 (m, 5H), 7. 63 (s, 1H), 7. 69 (s, 1H), 8. 62 (d, 1H, J=5. 1 Hz), 8. 72 (d, 1H, J=4. 9 Hz)

m/z : 614 [M⁺]

実施例 59

N-シンナモイル-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103 mg) と塩化シンナモイル (65 mg) を実施例 46 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

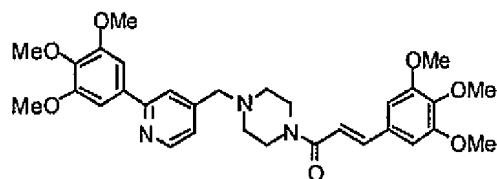
収量: 94 mg (66%)

¹H-NMR (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl₃) δ: 2.48–2.61 (m, 4H), 3.48 (br, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.63–3.83 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 6.87 (d, 1H, J=15.4 Hz), 7.23–7.27 (m, 3H), 7.36–7.37 (m, 3H), 7.51–7.53 (m, 2H), 7.65–7.70 (s, 2H), 8.63 (d, 1H, J=4.9 Hz)

m/z : 473 [M⁺]

実施例 60

N-(3,4,5-トリメトキシシンナモイル)-N'-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成:



1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103 mg) と 3,4,5-トリメトキシケイ皮酸 (65 mg)

g) を実施例 56 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

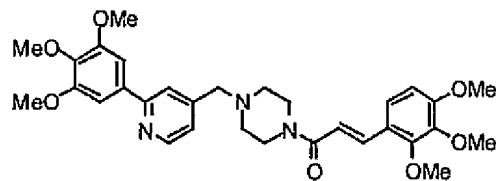
収量：59mg (53%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400MHz, CDCl_3) δ : 2.55 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.67–3.85 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.89 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 6.72 (s, 2H), 6.73 (d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 7.22–7.35 (m, 3H), 7.61 (d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 7.64 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)

m/z : 563 [M^+]

実施例 61

N-(2, 3, 4-トリメトキシシンナモイル)-N'-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成:



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (103mg) と 2, 3, 4-トリメトキシケイ皮酸 (65mg) を実施例 56 と同様に反応させ、標記化合物を遊離塩基として得た。

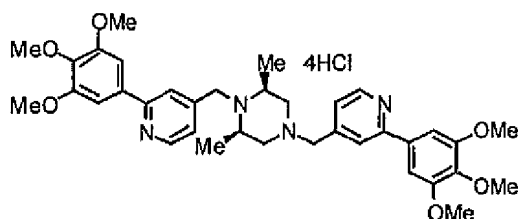
収量：97mg (59%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400MHz, CDCl_3) δ : 2.53 (s, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.64–3.84 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.00 (s, 6H), 6.67 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.92 (d, 1H, $J=15.6\text{Hz}$), 7.21 (d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.23–7.35 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 8.62 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)

m/z : 563 [M']

実施例 6 2

シス-N, N' -ビス [[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-2, 6-ジメチルピペラジン・4塩酸塩の合成:



4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (123 mg) とシス-2, 6-ジメチルピペラジン (23 mg) を DMF (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (58 mg) を加えた。混合物を 80℃ で 4 時間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。残渣に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 40 : 1) で精製し、標記化合物の遊離塩基を得た。このものを酢酸エチルに溶解後、4M-塩化水素の酢酸エチル溶液を加えて塩酸塩とした。

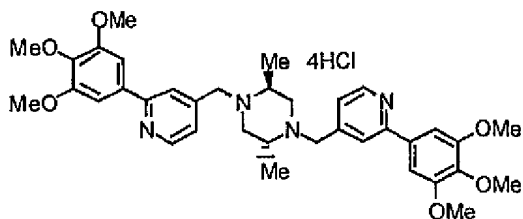
収量: 101 mg (68%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400 MHz, CDCl_3) δ : 0.97 (d, 6H, $J=6.1\text{ Hz}$), 1.99 (t, 2H, $J=11.1\text{ Hz}$), 2.75 (d, 4H, $J=9.8\text{ Hz}$), 3.53 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.97 (s, 6H), 3.98 (s, 6H), 7.22-7.24 (m, 5H), 7.32 (d, 1H, $J=4.3\text{ Hz}$), 7.64 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 8.61 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$)

m/z (EI) : 628 [M']

実施例 6 3

トランス-N, N' -ビス [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] -2, 5-ジメチルピペラジン・4塩酸塩の合成:



4-クロロメチル-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (123mg) とトランス-2, 5-ジメチルピペラジン (23mg) を実施例62と同様に反応させ、目的物を塩酸塩として得た。

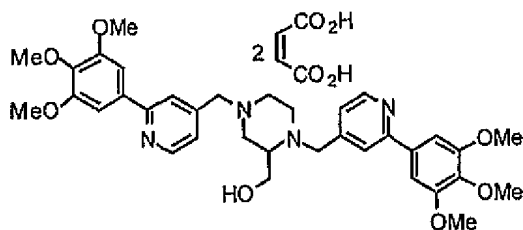
収量: 117mg (93%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定, 400MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (d, 6H, $J=6.1\text{Hz}$), 2.02 (t, 2H, $J=10.5\text{Hz}$), 2.46-2.49 (m, 2H), 2.67 (dd, 2H, $J=11.2\text{Hz}$, 2.6Hz), 3.16 (d, 2H, $J=14.4\text{Hz}$), 3.91 (s, 6H), 3.97 (s, 12H), 4.10 (d, 2H, $J=14.3\text{Hz}$), 7.24 (s, 4H), 7.26 (d, 2H, $J=5.3\text{Hz}$), 7.63 (s, 2H), 8.60 (d, 2H, $J=5.1\text{Hz}$)

m/z (EI): 628 [M^+]

実施例64

N, N' -ビス [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] -2-ヒドロキシメチルピペラジン・2マレイン酸塩の合成:



4-クロロメチル-2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン (1.

44 g) と 2-ヒドロキシメチルピペラジン (463 mg) を実施例 62 と同様に反応させ、目的物をマレイン酸塩として得た。

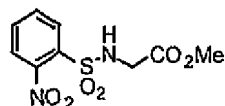
収量: 116 mg (19%)

$^1\text{H-NMR}$ (マレイン酸塩として測定, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :
 2.37–2.79 (m, 7H), 3.57–3.62 (m, 4H), 3.78 (s, 6H), 3.89 (s, 12H), 4.05–4.11 (m, 2H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.26 (d, 1H, $J=4.6\text{ Hz}$), 7.34 (s, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, $J=6.3\text{ Hz}$), 8.53 (d, 1H, $J=5.4\text{ Hz}$)

m/z (EI): 630 $[\text{M}^+]$

製造例 90

N-(2-ニトロベンゼンスルホニル) グリシンメチルエステルの合成:



グリシンメチルエステル塩酸塩 (15.0 g) をジクロロメタンに溶解し 0°C にてトリエチルアミン (26.48 g) を加えた。次に 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (23.57 g) のジクロロメタン (50 mL) 溶液を徐々に滴下した。室温にて 2 時間攪拌後、反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え 2M-塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた結晶を酢酸エチル-*n*-ヘキサンより再結晶し、無色標記化合物を得た。

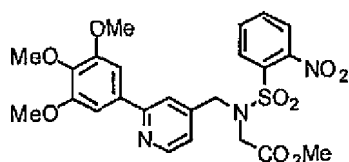
収量: 26.20 g (90%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.61 (s, 3H), 4.02 (d, 2H, $J=5.9\text{ Hz}$), 6.07 (br. s, 1H), 7.73–7.77 (m, 2H), 7.92–7.95 (m, 1H), 8.07–8.11 (m,

1 H)

製造例 9 1

N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]グリシンメチルエステルの合成:



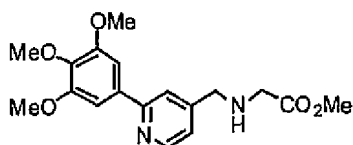
N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)グリシンメチルエステル (5.60 g) をアセトニトリル (100 mL) に溶解し、炭酸カリウム (3.10 g)、ヨウ化カリウム (2.29 g) を加え次いで4-クロロメチルー2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (6.00 g) を加えて80℃にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えて飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=50:1) で精製し、標記化合物を得た。

収量: 11.35 g (理論量)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.63 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.13 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.13 (d, 1H, J=3.5 Hz), 7.20 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.65-7.73 (m, 3H), 8.07 (dd, 1H, J=8.8 Hz, 1.6 Hz), 8.61 (d, 1H, J=5.1 Hz)

製造例 9 2

N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]グリシンメチルエステルの合成:



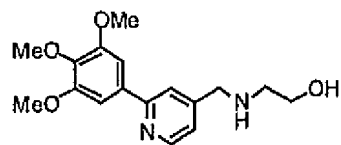
N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]グリシンメチルエステル (11, 3.5 g) をアセトニトリル (30 mL) に溶解し炭酸カリウム (3.39 g) を加えた。次いでチオフェノール (2.37 g) を加えて室温にて一夜撹拌した。混合物に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1) で精製し、標記化合物を得た。

収量：6.54 g (92%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.46 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.90 (s, 5H), 3.97 (s, 6H), 7.24 (s, 2H), 7.25 (d, 1H, $J=4.1\text{ Hz}$), 7.67 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$)

製造例 93

N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミンの合成：



N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]グリシンメチルエステル (6.54 g) を THF (80 mL) に溶解し 0℃ アルゴン雰囲気下で水素化リチウムアルミニウム (717 mg) を少量ずつ加え、4時間撹拌した。少量の水を加え発泡が終わったら硫酸ナトリウムを過剰に

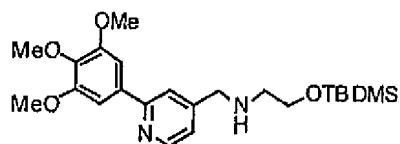
加えた。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し、標記化合物を得た。

収量：5.03 g（84%）

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ ： 2.14（br, 2H）, 2.83（t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$ ）, 3.71（t, 2H, $J=5.1\text{Hz}$ ）, 3.89（s, 2H）, 3.90（s, 3H）, 3.96（s, 6H）, 7.19（d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$ ）, 7.23（s, 2H）, 7.64（s, 1H）, 8.60（d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$ ）

製造例94

N-〔2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）エチル〕-N-〔〔2-（3,4,5-トリメトキシフェニル）ピリジン-4-イル〕メチル〕アミンの合成：



N-（2-ヒドロキシエチル）-N-〔〔2-（3,4,5-トリメトキシフェニル）ピリジン-4-イル〕メチル〕アミン（5.0g）をアセトニトリル（100mL）に溶解し、トリエチルアミン（2.22g）と4-（ジメチルアミノ）ピリジン（250mg）を加え、次いでtert-ブチルクロロジメチルシラン（3.08g）を加えた。混合物を50℃で4時間攪拌した。応液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝30：1）で精製し、標記化合物を得た。

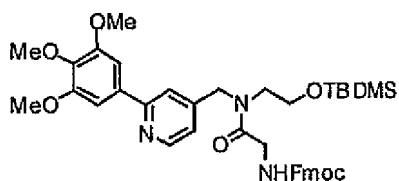
収量：6.89 g（理論量）

$^1\text{H-NMR}$ （400MHz, CDCl_3 ） δ ： 0.07（s, 6H）, 0.9

0 (s, 9H), 1.93 (br, 1H), 2.76 (t, 2H, J=5.1 Hz), 3.77 (t, 2H, J=5.1 Hz), 3.90 (s, 5H), 3.97 (s, 6H), 7.21 (d, 1H, J=4.7 Hz), 7.24 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J=4.9 Hz)

製造例 95

N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(9-フルオレニルメトキシカルボニル)グリシンアミドの合成:



N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミン (3.40 g)、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)グリシン (2.34 g)、ジイソプロピルエチルアミン (1.03 g)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (961 mg) をアセトニトリル (40 mL) に溶解し、HBTU (3.13 g) を加え、室温で10分撹拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製し、標記化合物を得た。

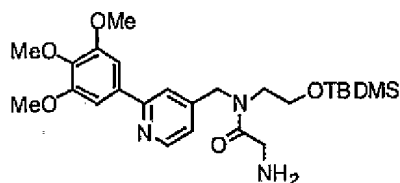
収量: 5.15 g (92%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.04 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 3.43 (t, 2H, J=5.1 Hz), 3.75 (t, 2H, J=5.1 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.27 (d, 1H, J=4.5 Hz), 4.34-4.39 (m, 3H), 4.75 (s, 2H), 5.83 (br, 1H), 7.09 (d, 1H, J=4.1 Hz), 7.

1.9 (s, 2H), 7.30 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 7.39 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 7.58 (s, 1H), 7.61 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.76 (d, 2H, $J=7.6$ Hz), 8.61 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)

製造例 96

N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]グリシンアミドの合成:



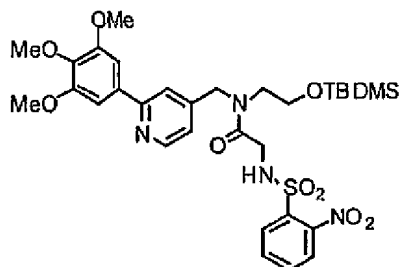
N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(9-フルオレニルメトキシカルボニル)グリシンアミド (5.15 g) をピペリジンの20%アセトニトリル溶液 (40 mL) に溶解し、室温で4時間撹拌した。反応終了後酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) で精製し、標記化合物を得た。

収量: 2.76 g (78%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.67 (br, 2H), 3.38 (t, 2H, $J=5.2$ Hz), 3.70 (s, 2H), 3.72 (t, 2H, $J=5.2$ Hz), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.73 (s, 2H), 7.08 (d, 1H, $J=4.1$ Hz), 7.20 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)

製造例 97

N- [2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -N- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] .メチル] -N α - (2-ニトロベンゼンスルホニル) グリシンアミドの合成:



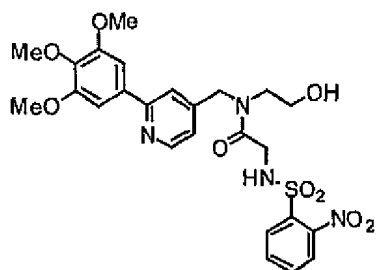
N- [2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -N- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] .メチル] グリシンアミド (2.52 g) を製造例90と同様に処理して、標記化合物を得た。

収量: 3.41 g (98%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.00 (s, 6H), 0.83 (s, 9H), 3.39 (t, 2H, $J=4.8\text{Hz}$), 3.47 (d, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 3.70 (t, 2H, $J=4.8\text{Hz}$), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.60 (s, 2H), 6.50 (br. s, 1H), 6.93 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.18 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H, $J=7.5\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 8.05 (dd, 1H, $J=7.7\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 8.54 (d, 1H, $J=4.1\text{Hz}$)

製造例98

N- [2-ヒドロキシエチル] -N- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] .メチル] -N α - (2-ニトロベンゼンスルホニル) グリシンアミドの合成:



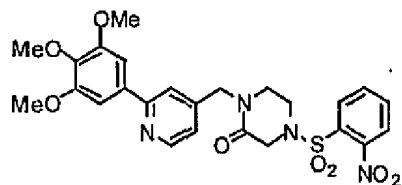
N- [2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -N- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] -N α - (2-ニトロベンゼンスルホニル) グリシンアミド (3.41 g) を THF (40 mL) に溶解し、0℃で1.0M-テトラブチルアンモニウムフルオリド THF 溶液 (6.1 mL) を加えて室温にて4時間攪拌した。反応終了後反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加えて水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=10：1) で精製し、標記化合物を得た。

収量：2.22 g (78%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.38 (br, 2H), 3.55 (br, 2H), 3.71 (br, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 6.89 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.19 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.50-7.63 (m, 2H), 7.78 (d, 1H, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.04 (d, 1H, $J=7.4\text{ Hz}$), 8.49 (d, 1H, $J=4.7\text{ Hz}$)

製造例 99

1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] -4- (2-ニトロベンゼンスルホニル) -2-オキソピペラジンの合成：



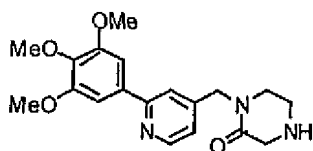
N-〔2-ヒドロキシエチル〕-N-〔〔2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル〕メチル〕-N α -(2-ニトロベンゼンスルホニル)グリシンアミド (2.22 g) を THF (80 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (1.55 g) を加えた。室温にて DEAD (1.03 g) をゆつくりと加え、アルゴン雰囲気下室温にて一夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標記化合物を得た。

収量: 2.01 g (94%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.42 (t, 2H, $J=5.2$ Hz), 3.67 (t, 2H, $J=5.2$ Hz), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.07 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.05 (d, 1H, $J=4.6$ Hz), 7.20 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.69–7.76 (m, 2H), 8.03 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 8.61 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)

製造例 100

1-〔〔2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル〕メチル〕-2-オキソピペラジンの合成:



1-〔〔2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル〕メチル〕-4-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-2-オキソピペラジン (1.83 g) を製造例 92 と同様に処理し、標記化合物を得た。

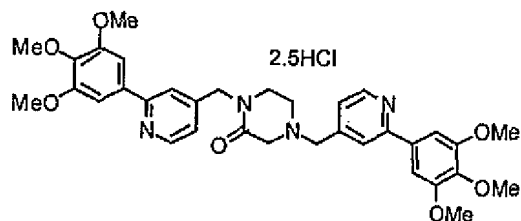
収量: 118 mg (10%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.82 (br, 1H), 3.

0.9 (t, 2H, $J=5.4$ Hz), 3.29 (t, 2H, $J=5.4$ Hz),
 3.65 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.96 (s, 3H), 4.67
 (s, 2H), 7.12 (d, 1H, $J=4.9$ Hz), 7.21 (s, 2H
), 7.55 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)

実施例 65

2-オキソ-N, N'-ビス[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2.5塩酸塩の合成:



1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-2-オキソピペラジン (62 mg) をアセトニトリル (5 mL) に溶解し炭酸カリウム (24 mg)、ヨウ化カリウム (29 mg) と4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (51 mg) を加え80℃にて1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。油状物をシリカゲルプレパラティブTLC (クロロホルム:メタノール=25:1) で精製し、塩酸塩として標記化合物を得た。

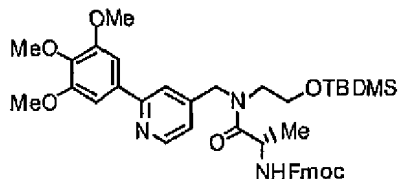
収量: 92 mg (87%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 2.73
 (t, 2H, $J=5.1$ Hz), 3.32 (t, 2H, $J=5.1$ Hz), 3.
 34 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.96 (s, 12H), 4.67 (s, 2H), 7.11 (d, 1H, $J=4.9$ Hz),
 7.22 (br, 5H), 7.55 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.
 63-8.64 (m, 2H)

m/z (EI) : 614 [M^+]

製造例 101

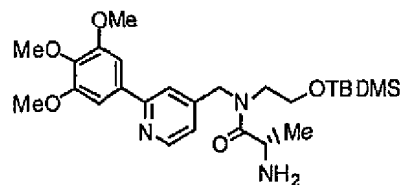
N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-2-イル]メチル]-N α -(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-アラニンアミドの合成:



N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミン (756 mg)、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-アラニン (544 mg) を製造例 95 と同様に処理し、標記化合物を得た。不純物との分離不能であったので、精製することなくそのまま次の反応に用いた。

製造例 102

N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-L-アラニンアミドの合成:



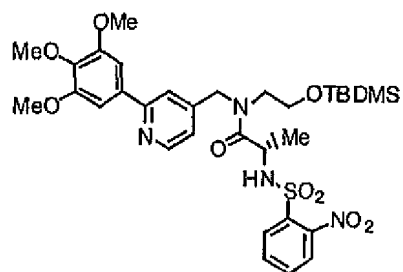
製造例 101 で得られた混合物全量を製造例 96 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 340 mg (2段階で 39%)

製造例 103

N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -

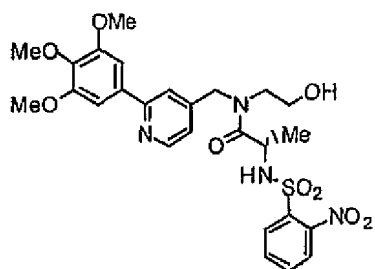
(2-ニトロベンゼンスルホニル) -L-アラニンアミドの合成：



N- [2- (t e r t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -N- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] -L-アラニンアミド (340 mg) を製造例90と同様に処理して、標記化合物を得た。
収量：303 mg (65%)

製造例104

N- (2-ヒドロキシエチル) -N- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] -N α - (2-ニトロベンゼンスルホニル) -L-アラニンアミドの合成：



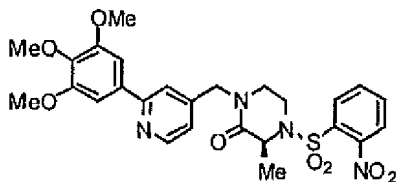
N- [2- (t e r t-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -N- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] -N α - (2-ニトロベンゼンスルホニル) -L-アラニンアミド (669 mg) を製造例98と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：546 mg (98%)

製造例105

(3S) -1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-

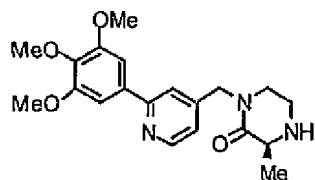
イル] メチル] - 3-メチル-4-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-2-オキソピペラジンの合成:



N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-2-イル]メチル]-N α -(2-ニトロベンゼンスルホニル)-L-アラニンアミド (546 mg) を製造例99と同様に処理し、標記化合物を得た。副生成物の除去が完全に行われなかったため、これ以上の精製をすることなく、次の反応に用いた。

製造例106

(3S)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-3-メチル-2-オキソピペラジンの合成:



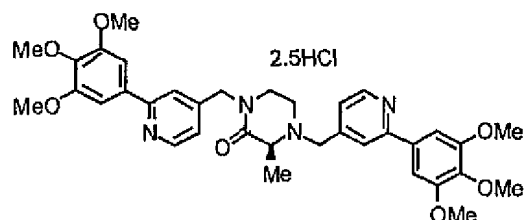
製造例105の混合物の全量を製造例92と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 174 mg (2段階で50%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (d, 3H, $J=6.8$ Hz), 1.78 (br, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H), 3.15-3.22 (m, 2H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.65 (q, 1H, $J=6.8$ Hz), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.60 (d, 1H, $J=15.2$ Hz), 4.70 (d, 1H, $J=15.2$ Hz), 7.10 (dd, 1H, $J=5.0$ Hz, 1.5 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)

実施例66

(3S)-3-メチル-2-オキソ-N, N'-ビス[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2.5塩酸塩の合成:



(3S)-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-3-メチル-2-オキソピペラジン (80 mg) と4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (63 mg) を実施例65と同様に反応させ、塩酸塩として標記化合物を得た。

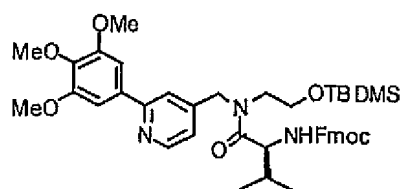
収量: 124 mg (92%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56 (d, 3H, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.95-2.99 (m, 1H), 3.21-3.33 (m, 2H), 3.43 (q, 1H, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.52 (d, 1H, $J=14.4\text{ Hz}$), 3.90 (s, 6H), 3.95 (s, 6H), 3.95 (s, 7H), 4.58 (d, 1H, $J=15.4\text{ Hz}$), 4.75 (d, 1H, $J=15.2\text{ Hz}$), 7.10 (d, 1H, $J=4.7\text{ Hz}$), 7.22 (s, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J=5.7\text{ Hz}$), 8.63 (d, 1H, $J=5.9\text{ Hz}$)

m/z (EI): 628 [M^+]

製造例107

N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-バリンアミドの合成:

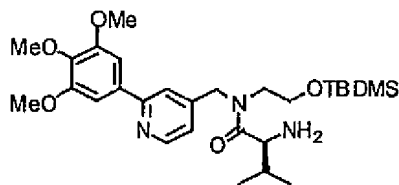


N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミン (679 mg)、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-バリン (865 mg) を製造例 95 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：1.11 g (74%)

製造例 108

N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-L-バリンアミドの合成：

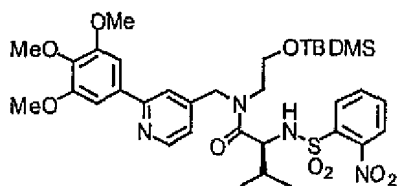


N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-バリンアミド (1.11 g) を製造例 96 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：705 mg (90%)

製造例 109

N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(2-ニトロベンゼンスルホニル)-L-バリンアミドの合成：

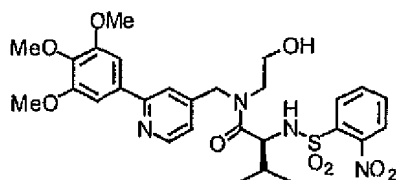


N- [2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -N- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-2-イル] メチル] -L- バリンアミド (705 mg) を製造例90と同様に処理して、標記化合物を得た。

収量: 877 mg (92%)

製造例110

N- (2-ヒドロキシエチル) -N- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] -N α - (2-ニトロベンゼンスルホニル) -L- バリンアミドの合成:

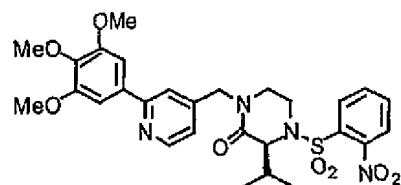


N- [2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -N- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] -N α - (2-ニトロベンゼンスルホニル) -L- バリンアミド (877 mg) を製造例98と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 698 mg (95%)

製造例111

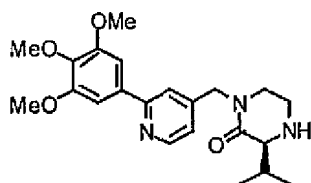
(3S) -3-イソプロピル-1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] -4- (2-ニトロベンゼンスルホニル) -2-オキソピペラジンの合成:



N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(2-ニトロベンゼンスルホニル)-L-バリンアミド(546mg)を製造例99と同様に処理し、標記化合物を得た。副生成物の除去が完全に行われなかったため、これ以上の精製をすることなく、次の反応に用いた。

製造例112

(3S)-3-イソプロピル-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-2-オキソピペラジンの合成：



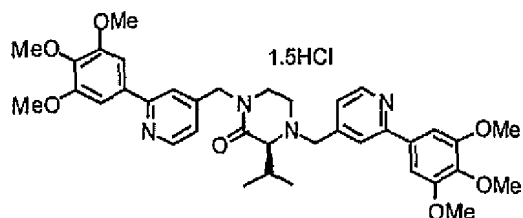
製造例111の混合物の全量を製造例92と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：365mg (2段階で79%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.97 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.05 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.63 (br, 1H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.99-3.31 (m, 3H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.48 (d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 4.90 (d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 7.10 (dd, 1H, $J=4.9\text{Hz}$, 1.2Hz), 7.21 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)

実施例67

(3S)-3-イソプロピル-2-オキソ-N, N'-ビス[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・1.5塩酸塩の合成：



(3S) - 3-イソプロピル-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-2-オキソピペラジン(80mg)と4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(59mg)を実施例65と同様に反応させ、塩酸塩として標記化合物を得た。

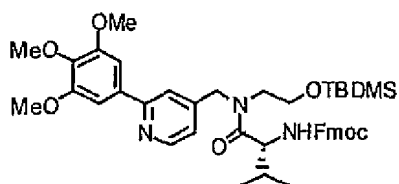
収量: 98mg (75%)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400MHz, CDCl_3) δ : 1.13 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.22 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 2.23-2.27 (m, 1H), 2.60-2.64 (m, 1H), 3.03-3.35 (m, 4H), 3.65 (d, 1H, $J=14.8\text{Hz}$), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 3.96 (d, 1H, $J=14.8\text{Hz}$), 4.48 (d, 1H, $J=15.2\text{Hz}$), 4.92 (d, 1H, $J=15.2\text{Hz}$), 7.12 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.21-7.24 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 8.63 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)

m/z (EI): 656 [M^+]

製造例113

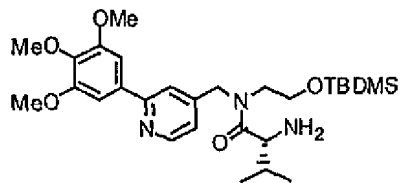
N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-D-バリンアミドの合成:



N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミン (1.27 g)、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-D-バリン (1.00 g) を製造例 95 と同様に処理し、標記化合物を得た。不純物が除去できなかったなので、それ以上の精製は行わず、次のステップへ進んだ。

製造例 114

N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-D-バリンアミドの合成：

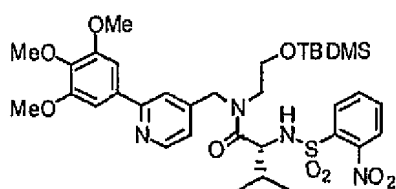


製造例 113 で得られた粗 N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-D-バリンアミドを製造例 96 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：1.00 g (2段階で 64%)

製造例 115

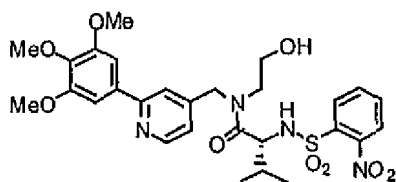
N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(2-ニトロベンゼンスルホニル)-D-バリンアミドの合成：



N- [2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -N- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] -D-バリンアミド (1. 00 g) を製造例 90 と同様に処理して、標記化合物を得た。
収量：1. 36 g (94%)

製造例 116

N- (2-ヒドロキシエチル) -N- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] -N α - (2-ニトロベンゼンスルホニル) -D-バリンアミドの合成：

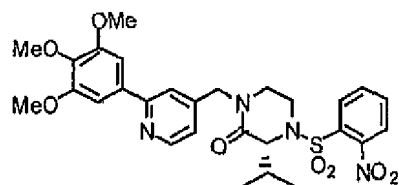


N- [2- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] -N- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-2-イル] メチル] -N α - (2-ニトロベンゼンスルホニル) -D-バリンアミド (1. 36 g) を製造例 98 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：1. 08 g (94%)

製造例 117

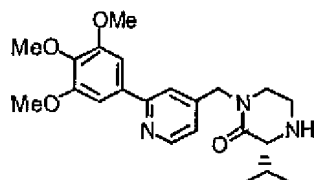
(3R) -3-イソプロピル-1- [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] -4- (2-ニトロベンゼンスルホニル) -2-オキソピペラジンの合成：



N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(2-ニトロベンゼンスルホニル)-D-バリンアミド(258mg)を製造例99と同様に処理し、標記化合物を得た。副生成物の除去が完全に行われなかったため、これ以上の精製をすることなく、次の反応に用いた。

製造例118

(3R)-3-イソプロピル-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-2-オキソピペラジンの合成:



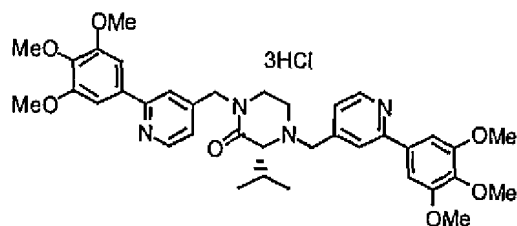
製造例117の混合物の全量を製造例92と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 109mg (2段階で63%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.01 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.08 (d, 3H, $J=7.0$ Hz), 2.58-2.70 (m, 1H), 3.05-3.30 (m, 3H), 3.45-3.57 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.98 (s, 6H), 4.51 (d, 1H, $J=15.4$ Hz), 4.92 (d, 1H, $J=15.4$ Hz), 7.12 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.24 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, $J=4.9$ Hz)

実施例68

(3R)-3-イソプロピル-2-オキソ-N, N'-ビス[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・3塩酸塩の合成:



(3R) - 3 - イソプロピル - 1 - [[2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - オキソピペラジン (1 0 9 m g) と 4 - クロロメチル - 2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン (1 0 4 m g) を実施例 6 5 と同様に反応させ、塩酸塩として標記化合物を得た。

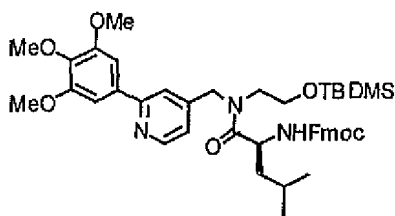
収量 : 5 8 m g (5 0 %)

$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400MHz, CDCl_3) δ : 1. 14 (d, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 1. 23 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 2. 20-2. 35 (m, 1H), 2. 58-2. 70 (m, 1H), 3. 03-3. 45 (m, 4H), 3. 67 (d, 1H, $J=14.8\text{Hz}$), 3. 90-3. 91 (m, 6H), 3. 96-3. 97 (m, 15H), 7. 13-7. 15 (m, 1H), 7. 24 (s, 5H), 7. 59 (s, 1H), 7. 67 (s, 1H), 8. 61 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 8. 64 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$)

m/z (EI) : 656 [M^+]

製造例 119

N - [2 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) エチル] - N - [[2 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン - 4 - イル] メチル] - N α - (9 - フルオレニルメトキシカルボニル) - L - ロイシンアミドの合成 :

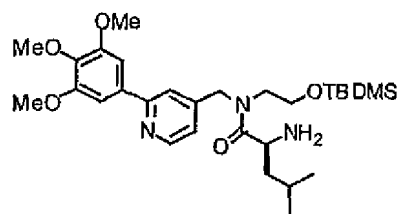


N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-2-イル]メチル]アミン
(1.40 g)、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-ロイシン
(1.16 g)を製造例95と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 2.32 g (93%)

製造例120

N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-L-ロイシンアミドの合成:

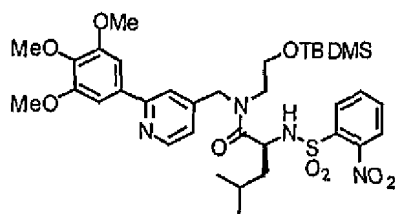


N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -
(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-ロイシンアミド (2.32 g)
)を製造例96と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 1.57 g (96%)

製造例121

N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -
(2-ニトロベンゼンスルホニル)-L-ロイシンアミドの合成:

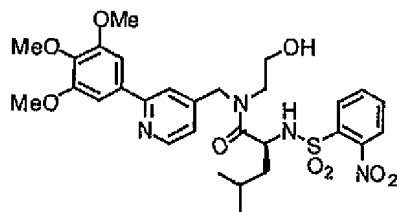


N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-L-ロイシンアミド (1.57 g) を製造例90と同様に処理して、標記化合物を得た。

収量: 2.05 g (98%)

製造例122

N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(2-ニトロベンゼンスルホニル)-L-ロイシンアミドの合成:

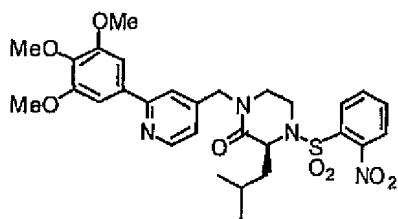


N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(2-ニトロベンゼンスルホニル)-L-ロイシンアミド (2.05 g) を製造例98と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 1.61 g (93%)

製造例123

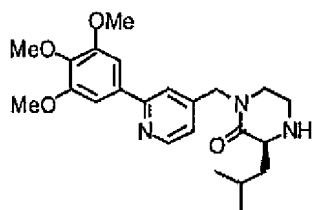
(3S)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-3-(2-メチルプロピル)-4-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-2-オキソピペラジンの合成:



N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(2-ニトロベンゼンスルホニル)-L-ロイシンアミド (1.57 g) を製造例 99 と同様に処理し、標記化合物を得た。副生成物の除去が完全に行われなかったため、これ以上の精製をすることなく、次の反応に用いた。

製造例 124

(3S)-1-[(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル)メチル]-3-(2-メチルプロピル)-2-オキソピペラジンの合成：



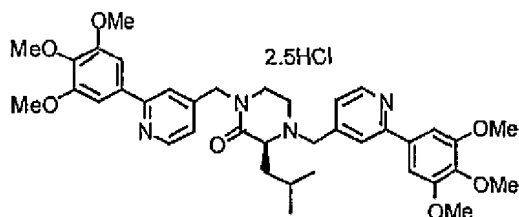
製造例 123 の混合物の全量を製造例 92 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：689 mg (2段階で44%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 0.98 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.60 (ddd, 1H, $J=13.7$ Hz, 9.9 Hz, 4.2 Hz), 1.71 (br, 1H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.95 (ddd, 1H, $J=13.7$ Hz, 9.9 Hz, 4.2 Hz), 2.98-3.05 (m, 1H), 3.15-3.23 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.55 (dd, 1H, $J=10.1$ Hz, 3.6 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.63 (d, 1H, $J=15.2$ Hz), 4.67 (d, 1H, $J=15.2$ Hz), 7.09 (dd, 1H, $J=5.1$ Hz, 1.6 Hz), 7.21 (s, 2H), 7.53 (d, 1H, $J=0.6$ Hz), 8.61 (dd, 1H, $J=5.0$ Hz, 0.7 Hz)

実施例 69

(3S)-3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-N, N'-ビス[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・2.5塩酸塩の合成:



(3S)-1-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-3-(2-メチルプロピル)-2-オキソピペラジン (100 mg) と 4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (71 mg) を実施例 65 と同様に反応させ、塩酸塩として標記化合物を得た。
収量: 58 mg (50%)

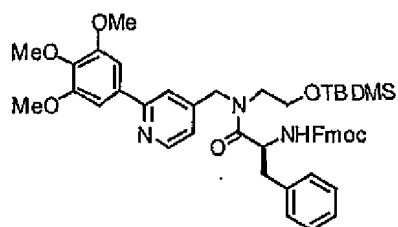
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (d, 3H, $J=6.2\text{ Hz}$), 0.97 (d, 3H, $J=6.4\text{ Hz}$), 1.78-1.81 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.63 (dt, 1H, $J=13.3\text{ Hz}$, 4.9 Hz), 3.12-3.25 (m, 2H), 3.30 (t, 1H, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.37-3.42 (m, 1H), 3.64 (d, 1H, $J=14.3\text{ Hz}$), 3.90 (s, 6H), 3.96 (m, 13H), 4.50 (d, 1H, $J=5.0\text{ Hz}$), 4.86 (d, 1H, $J=5.2\text{ Hz}$), 7.12 (d, 1H, $J=3.7\text{ Hz}$), 7.21 (d, 1H, $J=5.1\text{ Hz}$), 7.22 (s, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.64 (d, 1H, $J=4.7\text{ Hz}$)

m/z (EI): 670 [M^+]

製造例 125

N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-

(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-フェニルアラニンアミドの合成
:

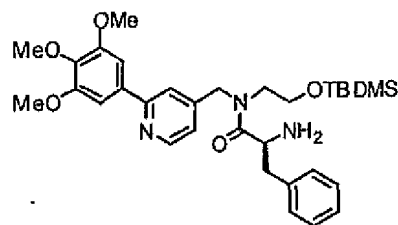


N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミン (973 mg)、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン (871 mg) を製造例 95 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 1.35 g (75%)

製造例 126

N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-L-フェニルアラニンアミドの合成:

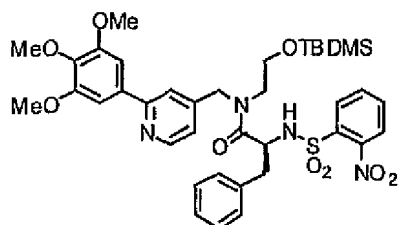


N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-フェニルアラニンアミド (1.35 g) を製造例 96 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 865 mg (89%)

製造例 127

N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(2-ニトロベンゼンスルホニル)-L-フェニルアラニンアミドの合成：

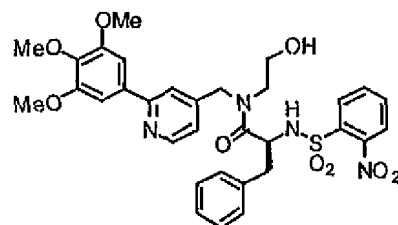


N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-L-フェニルアラニンアミド (865 mg) を製造例 90 と同様に処理して、標記化合物を得た。

収量：1.07 g (94%)

製造例 128

N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(2-ニトロベンゼンスルホニル)-L-フェニルアラニンアミドの合成：

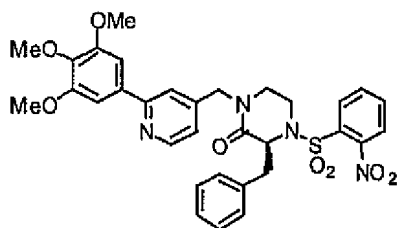


N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(2-ニトロベンゼンスルホニル)-L-フェニルアラニンアミド (1.06 g) を製造例 98 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：983 mg (理論量)

製造例 129

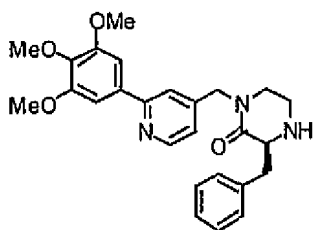
(3S)-3-ベンジル-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-2-オキソピペラジンの合成:



N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-2-イル]メチル]-N α -(2-ニトロベンゼンスルホニル)-L-フェニルアラニンアミド (921 mg) を製造例 99 と同様に処理し、標記化合物を得た。副生成物の除去が完全に行われなかったため、これ以上の精製をすることなく、次の反応に用いた。

製造例 130

(3S)-3-ベンジル-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-2-オキソピペラジンの合成:



製造例 129 の混合物の全量を製造例 92 と同様に処理し、標記化合物を得た。

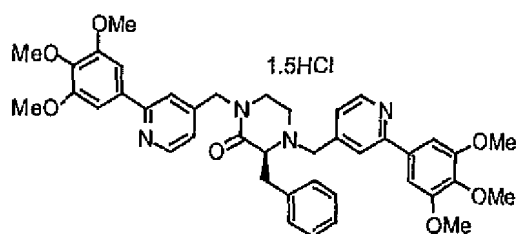
収量: 430 mg (2段階で69%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.62 (br, 1H), 2.90-2.96 (m, 2H), 3.09-3.17 (m, 2H), 3.38 (d, 1H, $J=10.9\text{ Hz}$, 4.3 Hz), 3.52 (dd, 1H, $J=13.6\text{ Hz}$, 3.4 Hz), 3.74 (dd, 1H, $J=9.8\text{ Hz}$, 3.5 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.65 (d, 1H, $J=15.$

2 Hz), 4.70 (d, 1H, $J=15.2$ Hz), 7.05 (dd, 1H, $J=5.1$ Hz, 1.6 Hz), 7.22 (s, 2H), 7.25–7.34 (m, 5H), 7.54 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J=5.1$ Hz)

実施例 70

(3S)-3-ベンジル-2-オキソ-N, N'-ビス[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・1.5塩酸塩の合成:



(3S)-3-ベンジル-1-[[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-2-オキソピペラジン (89 mg) と 4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (59 mg) を実施例 65 と同様に反応させ、塩酸塩として標記化合物を得た。

収量: 102 mg (72%)

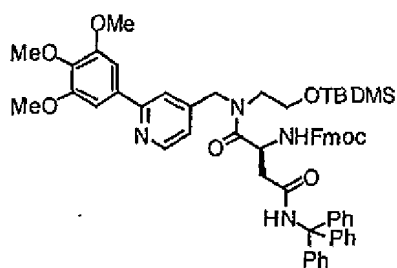
$^1\text{H-NMR}$ (遊離塩基として測定、400 MHz, CDCl_3) δ : 2.52–2.58 (m, 1H), 3.01 (dt, 1H, $J=12.9$ Hz, 4.5 Hz), 3.11–3.13 (m, 2H), 3.26 (dd, 1H, $J=14.2$ Hz, 4.3 Hz), 3.39 (dd, 1H, $J=14.2$ Hz, 5.8 Hz), 3.51 (d, 1H, $J=14.4$ Hz), 3.58 (t, 1H, $J=4.8$ Hz), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 12H), 4.13 (d, 1H, $J=14.3$ Hz), 4.39 (d, 1H, $J=15.2$ Hz), 4.87 (d, 1H, $J=15.2$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J=4.1$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J=4.7$ Hz), 7.17–7.30 (m, 9H), 7.48 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.53 (d, 1

H, $J = 5.1 \text{ Hz}$), 8.55 (d, 1H, $J = 5.1 \text{ Hz}$)

m/z (EI) : 704 [M^+]

製造例 131

N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-N ω -トリチル-L-アスパラギンアミドの合成:

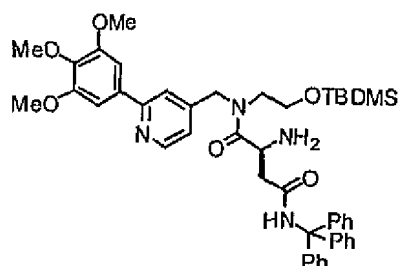


N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]アミン (725 mg)、N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-N ω -トリチル-L-アスパラギン (1.00 g) を製造例 95 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 563 mg (33%)

製造例 132

N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N ω -トリチル-L-アスパラギンアミドの合成:

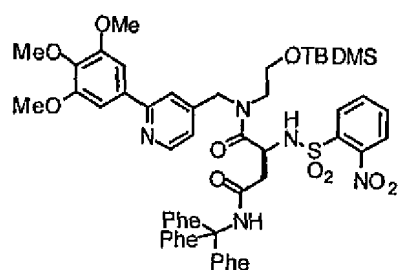


N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-N ω -トリチル-L-アスパラギンアミド (563 mg) を製造例 96 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 396 mg (90%)

製造例 133

N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(2-ニトロベンゼンスルホニル)-N ω -トリチル-L-アスパラギンアミドの合成:

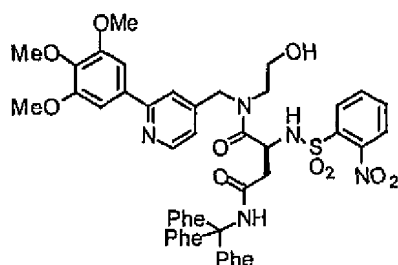


N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N ω -トリチル-L-アスパラギンアミド (396 mg) を製造例 90 と同様に処理して、標記化合物を得た。

収量: 465 mg (95%)

製造例 134

N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(2-ニトロベンゼンスルホニル)-N ω -トリチル-L-アスパラギンアミドの合成:

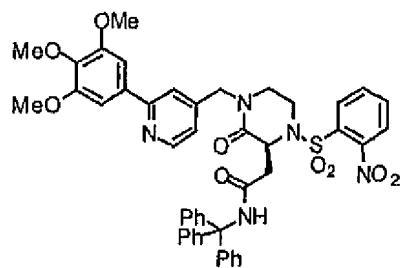


N-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル]-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(2-ニトロベンゼンスルホニル)-N ω -トリチル-L-アスパラギンアミド (465 mg) を製造例 98 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量: 410 mg (88%)

製造例 135

(3S)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-4-(2-ニトロベンゼンスルホニル)-2-オキソ-3-[2-(トリチルアミノカルボニル)メチル]ピペラジンの合成:

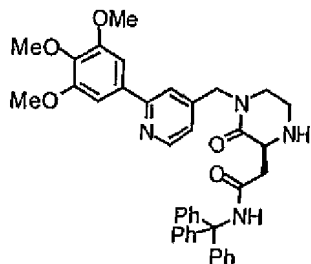


N-(2-ヒドロキシエチル)-N-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-N α -(2-ニトロベンゼンスルホニル)-N ω -トリチル-L-アスパラギンアミド (410 mg) を製造例 99 と同様に処理し、標記化合物を得た。副生成物の除去が完全に行われなかったため、

これ以上の精製をすることなく、次の反応に用いた。

製造例 136

(3S)-1-[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]-2-オキソ-3-[2-(トリチルアミノカルボニル)メチル]ピペラジンの合成：



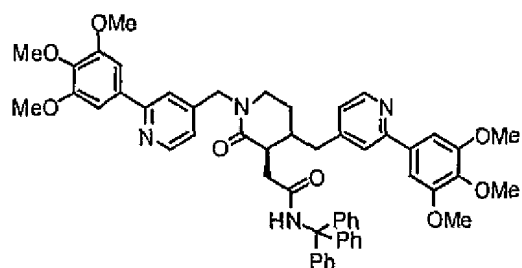
製造例 135 の混合物の全量を製造例 92 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：233mg (2段階で75%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.74 (br, 1H), 2.87-3.08 (m, 5H), 3.35-3.39 (m, 1H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.45 (dd, 1H, $J=15.3\text{Hz}$, 6.5Hz), 4.72 (dd, 1H, $J=15.3\text{Hz}$, 7.1Hz), 7.03 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.18-7.28 (m, 18H), 7.47 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)

製造例 137

(3S)-2-オキソ-3-[2-(トリチルアミノカルボニル)メチル]-N,N'-ビス[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジンの合成：



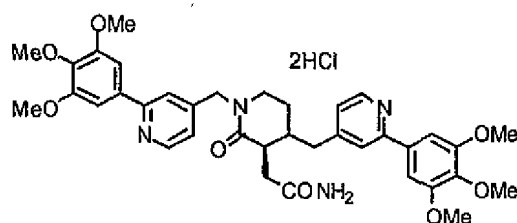
(3S) - 1 - [[2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - オキソ - 3 - [2 - (トリチルアミノカルボニル) メチル] ピペラジン (233mg) と 4 - クロロメチル - 2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン (104mg) を実施例 65 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量 : 292mg (90%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.91 - 3.10 (m, 3H), 3.16 (d, 1H, $J=13.2\text{Hz}$), 3.29 - 3.44 (m, 3H), 3.51 - 3.59 (m, 1H), 3.86 - 3.95 (m, 19H), 4.40 (d, 1H, $J=13.2\text{Hz}$), 4.95 (d, 1H, $J=15.4\text{Hz}$), 6.98 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.02 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.16 - 7.26 (m, 19H), 7.45 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 8.51 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$)

実施例 71

(3S) - 3 - カルバモイルメチル - 2 - オキソ - N, N' - ビス [[2 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ピリジン - 4 - イル] メチル] ピペラジン・2 塩酸塩の合成 :



(3S)-2-oxo-3-[2-(トリチルアミノカルボニル)メチル]-N,N'-ビス[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン (292 mg) を酢酸 (2 mL) に溶解しトリフルオロ酢酸 (4 mL) を加えて 80℃ にて撹拌した。減圧濃縮しクロロホルムを加えて飽和炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : アンモニア飽和メタノール = 20 : 1) で精製し、塩酸塩として標記化合物を得た。

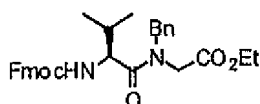
収量 : 108 mg (51%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.64 (t, 1H, J = 10.5 Hz), 2.93-3.00 (m, 2H), 3.08 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 3.37-3.50 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 4.02 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.09 (d, 1H, J = 14.6 Hz), 5.50 (d, 1H, J = 15.4 Hz), 7.05 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.18 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.57-7.67 (m, 3H), 8.53 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.82 (d, 1H, J = 5.1 Hz)

m/z (EI) : 671 [M⁺]

製造例 138

N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-バリル-N-(ベンジル)グリシンエチルエステルの合成 :

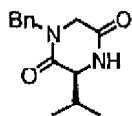


N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-バリン (1.0 g) をジクロロメタン (10 mL) と DMF (0.1 mL) の混合溶媒に溶解し、0℃にてオキサリクロリド (374 mg) を滴下し、30分間攪拌した。混合物をN-(ベンジル) グリシンエチルエステル (587 mg) とトリエチルアミン (477 mg) のジクロロメタン (10 mL) 溶液中に0℃にて滴下した。混合物を室温にて2時間攪拌し、反応液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製し、標記化合物を得た。

収量：1.37 g (91%)

製造例 139

シクロ- [N-(ベンジル) グリシル-L-バリン] の合成：



N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-バリン-N-(ベンジル) グリシンエチルエステル (1.23 g) をピペリジンの20%アセトニトリル溶液 (12 mL) に溶解し、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50：1) で精製し、標記化合物を得た。

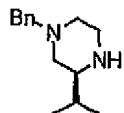
収量：558 mg (95%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (d, 3H, J=6.63 Hz), 1.03 (d, 3H, J=7.2 Hz), 2.42-2.49 (m, 1H), 3.77 (d, 1H, J=17.8 Hz), 3.86 (d, 1H, J=

17.8 Hz), 3.93 (t, 1H, $J=2.9$ Hz), 4.45 (d, 1H, $J=14.3$ Hz), 4.76 (d, 1H, $J=14.4$ Hz), 6.79 (br, 1H), 7.26–7.37 (m, 5H)

製造例 140

(3S)–1–ベンジル–3–イソプロピルピペラジンの合成：



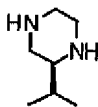
シクロー [N–(ベンジル) グリシル–L–バリル] (558 mg) を THF (20 mL) に溶解し、0℃にて水素化リチウムアルミニウム (430 mg) を加え、アルゴン雰囲気下、室温にて12時間攪拌した。0℃にて飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、次に過剰の飽和炭酸水素ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) で精製し、標記化合物を得た。

収量：386 mg (78%)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (d, 3H, $J=6.8$ Hz), 0.93 (d, 3H, $J=6.8$ Hz), 1.51–1.59 (m, 1H), 1.78 (br, 2H), 1.98 (dt, 1H, $J=11.1$ Hz, 3.1 Hz), 2.46–2.50 (m, 1H), 2.72 (d, 1H, $J=10.9$ Hz), 2.85–2.89 (m, 2H), 2.98 (dt, 1H, $J=11.9$ Hz, 2.7 Hz), 3.44 (d, 1H, $J=13.1$ Hz), 3.56 (d, 1H, $J=13.1$ Hz), 7.23–7.31 (m, 5H)

製造例 141

(2S)–2–イソプロピルピペラジンの合成：



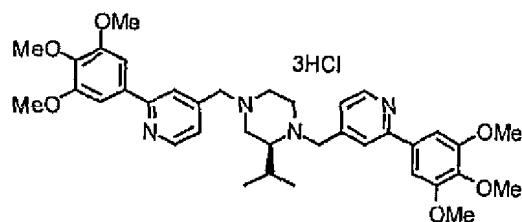
(3S)-1-ベンジル-3-イソプロピルピペラジン(358mg)を酢酸(10mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下10%パラジウム-活性炭(40mg)を加え、次いで水素雰囲気下50℃にて4時間撹拌した。、反応液をろ過し、ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：アンモニア飽和メタノール=20：1)で精製し、標記化合物を得た。

収量：161mg (77%)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (d, 3H, J=6.8Hz), 0.93 (d, 3H, J=6.6Hz), 1.48-1.57 (m, 1H), 1.75 (br, 2H), 2.31-2.45 (m, 2H), 2.67-2.83 (m, 2H), 2.90 (d, 1H, J=11.5Hz), 2.99-3.02 (m, 2H)

実施例72

(2S)-2-イソプロピル-N, N'-ビス[[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・3塩酸塩の合成:



(2S)-2-イソプロピルピペラジン(25mg)と4-クロロメチル-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)ピリジン(117mg)を実施例62と同様に反応させ、塩酸塩として標記化合物を得た。

収量：129mg (理論量)

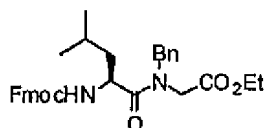
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.95 (d, 3H, J=6.8Hz), 0.98 (d, 3H, J=6.8Hz), 1.76-1.91 (m, 1H), 2.14-2.34 (m, 4H), 2.62 (d, 1H, J=10.1Hz), 2.76-2.82 (m, 2H), 3.24 (d, 1H, J=14.4

H z), 3.50 (d, 1H, $J=14.1$ Hz), 3.62 (d, 1H, $J=14.1$ Hz), 3.90 (s, 6H), 3.96 (s, 6H), 3.97 (s, 6H), 4.17 (d, 1H, $J=14.4$ Hz), 7.21–7.27 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, $J=4.7$ Hz), 8.59 (d, 1H, 4.5 Hz)

m/z (EI) : 642 $[M^+]$

製造例 142

N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-ロイシル-N-(ベンジル)グリシンエチルエステルの合成:

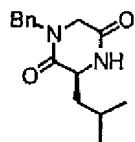


N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-ロイシン (1.31 g) と N-(ベンジル)グリシンエチルエステル (738 mg) を製造例 138 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 1.65 g (84%)

製造例 143

シクロ-[N-(ベンジル)グリシル-L-ロイシル]の合成:



N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-ロイシル-N-(ベンジル)グリシンエチルエステル (1.79 g) を製造例 139 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

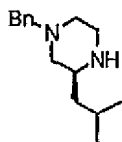
収量: 775 mg (88%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (d, 3H, $J=6$.

5 Hz), 0.98 (d, 3H, $J=6.5$ Hz), 1.62–1.67 (m, 1H), 1.75–1.85 (m, 2H), 3.80 (d, 1H, $J=17.4$ Hz), 3.86 (d, 1H, $J=17.2$ Hz), 4.04 (dt, 1H, $J=6.1$ Hz, 3.2 Hz), 4.54 (d, 1H, $J=14.3$ Hz), 4.65 (d, 1H, $J=14.4$ Hz), 6.80 (br, 1H), 7.24–7.37 (m, 5H)

製造例 144

(3S)–1–ベンジル–3–(2–メチルプロピル) ピペラジンの合成：



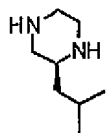
シクロ [N–(ベンジル) グリシル–L–ロイシル] (775 mg) を製造例 140 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：700 mg (理論量)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (d, 3H, $J=6.4$ Hz), 0.89 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 1.08–1.26 (m, 2H), 1.61–1.71 (m, 3H), 2.00 (dt, 1H, $J=11.1$ Hz, 3.6 Hz), 2.73–2.96 (m, 5H), 3.39–3.58 (m, 2H), 7.23–7.31 (m, 5H)

製造例 145

(2S)–2–(2–メチルプロピル) ピペラジンの合成：



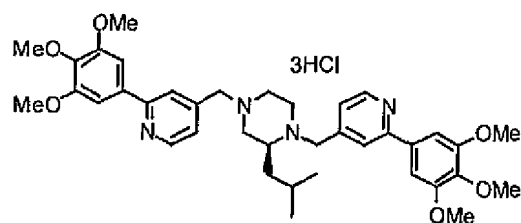
(3S)–1–ベンジル–3–(2–メチルプロピル) ピペラジン (700 mg) を製造例 141 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：308mg (72%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 0.91 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$), 1.10–1.23 (m, 2H), 1.56 (br, 2H), 1.60–1.69 (m, 1H), 2.34 (dd, 1H, $J=11.8\text{Hz}$, 9.9Hz), 2.64–2.98 (m, 6H)

実施例 73

(2S)-2-(2-(2-メチルプロピル)-N, N'-ビス[[2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・3塩酸塩の合成:



(2S)-2-(2-(2-メチルプロピル)ピペラジン (28mg) と4-クロロメチル-2-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)ピリジン (117mg) を実施例62と同様に反応させ、塩酸塩として標記化合物を得た。

収量：129mg (99%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (d, 3H, $J=6.1\text{Hz}$), 0.90 (d, 3H, $J=6.1\text{Hz}$), 1.50–1.56 (m, 3H), 2.25–2.78 (m, 7H), 3.39 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 3.51 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 3.62 (d, 1H, $J=14.1\text{Hz}$), 3.90 (s, 6H), 3.97 (br, 13H), 7.22–7.27 (m, 6H), 7.65 (s, 2H), 8.59 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$), 8.60 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$)

m/z (EI): 656 [M^+]

製造例 146

N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-イソロイシル-N-(ベンジル)グリシンエチルエステルの合成:

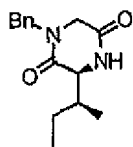


N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-イソロイシル (1.36 g) と N-(ベンジル)グリシンエチルエステル (770 mg) を製造例 138 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 1.73 g (85%)

製造例 147

シクロ-[N-(ベンジル)グリシル-L-イソロイシル]の合成:



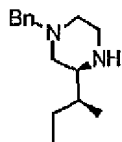
N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-イソロイシル-N-(ベンジル)グリシンエチルエステル (1.63 g) を製造例 139 と同様に反応させ、標記化合物を得た。

収量: 973 mg (不純物を含む)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.00 (d, 3H, $J=7.2$ Hz), 1.14–1.25 (m, 1H), 1.35–1.43 (m, 1H), 2.09–2.15 (m, 1H), 3.77 (d, 1H, $J=18.0$ Hz), 3.85 (d, 1H, $J=17.8$ Hz), 3.95–3.97 (m, 1H), 4.51 (d, 1H, $J=14.3$ Hz), 4.69 (d, 1H, $J=14.4$ Hz), 7.25–7.36 (m, 6H)

製造例 148

(3S)-1-ベンジル-3-(1-メチルプロピル)ピペラジンの合成：



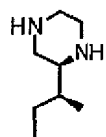
シクロ- [N-(ベンジル)グリシル-L-イソロイシル] (973mg, 不純物を含む) を製造例 140 と同様に処理し、標記化合物を得た。

収量：506mg (2段階で71%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 0.87 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$), 1.13-1.20 (m, 1H), 1.30-1.41 (m, 1H), 1.46-1.70 (br, 2H), 1.78 (t, 1H, $J=10.4\text{Hz}$), 1.97 (dd, 1H, $J=11.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.68-2.76 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.97 (dt, 1H, $J=11.9\text{Hz}$, 2.7Hz), 3.44 (d, 1H, $J=13.1\text{Hz}$), 3.56 (d, 1H, $J=13.1\text{Hz}$), 7.24-7.31 (5H, m)

製造例 149

(2S)-2-(1-メチルプロピル)ピペラジンの合成：



(3S)-1-ベンジル-3-(1-メチルプロピル)ピペラジン (506mg) を製造例 141 と同様に処理し、標記化合物を得た。

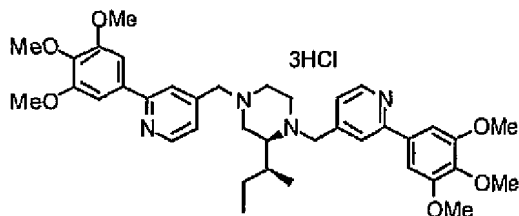
収量：202mg (65%)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (d, 3H, $J=6.8\text{Hz}$), 0.89 (t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$), 1.12-1.23 (m,

1H), 1.29–1.32 (m, 1H), 1.44–1.52 (m, 1H),
 1.64 (br, 2H), 2.40–2.48 (m, 2H), 2.69 (dt,
 1H, J=11.3Hz, 2.9Hz), 2.80 (dt, 1H, J=11.3
 Hz, 2.7Hz), 2.89 (d, 1H, J=11.5Hz), 2.94–3.
 01 (m, 2H)

実施例74

(2S)-2-(1-メチルプロピル)-N,N'-ビス[[2-(3,4,5-
 ートリメトキシフェニル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン・3塩酸塩
 の合成:



(2S)-2-(1-メチルプロピル)ピペラジン (28mg) と4-クロロ
 メチル-2-(3,4,5-ートリメトキシフェニル)ピリジン (117mg) を
 実施例62と同様に反応させ、塩酸塩として標記化合物を得た。

収量: 117mg (90%)

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.93 (t, 3H, J=7.
 8Hz), 0.95 (d, 3H, J=6.6Hz), 1.16–1.25 (m,
 1H), 1.35–1.41 (m, 1H), 1.90–2.05 (m, 1H),
 2.11–2.32 (m, 3H), 2.45 (br, 1H), 2.65 (d, 1
 H, J=10.3Hz), 2.74–2.79 (m, 2H), 3.17 (d, 1
 H, J=14.3Hz), 3.52 (d, 1H, J=14.1Hz), 3.60
 (d, 1H, J=14.1Hz), 3.90 (s, 6H), 3.96 (s, 6H
), 3.97 (s, 6H), 4.19 (d, 1H, J=14.2Hz), 7.2
 1–7.27 (m, 6H), 7.65 (s, 2H), 8.58 (d, 1H, J=

3. 1 Hz), 8. 60 (d, 1H, J = 3. 1 Hz)

m/z (EI) : 656 [M⁺]

試験例

ヒト培養癌細胞を96ウェルプレートにまきこみ、翌日実施例18、19、62、67の各化合物の溶液（濃度 10^{-4} Mから10倍希釈ずつ 10^{-8} Mまでの5段階濃度）を添加した。48時間培養後、細胞増殖の程度を細胞増殖測定試薬WST-1（同仁化学研究所）を用いた比色定量法にて測定した。測定データより次式を用いて増殖%を計算し、各薬物の用量曲線を表わして50%増殖抑制濃度（GI50）を求めた。

$$\text{増殖\%} = \{ (\text{化合物添加48時間後のOD値}) - (\text{ゼロ時のOD値}) / (\text{対照群48時間後のOD値}) - (\text{ゼロ時のOD値}) \} \times 100$$

その結果、表1に示すように、実施例18、19、62、67の化合物は、いずれもヒト培養癌細胞に対して強力な増殖抑制作用を有することが判明した。

表1 実施例18、19、62、67の化合物の各種ヒト培養癌細胞に対する増殖抑制作用（数値は{GI50(μM)}を示す）

細胞種 (由来)	MCF-7 (乳癌)	HCT-15 (大腸癌)	MKN-74 (胃癌)	MKN-45 (胃癌)	PC-3 (前立腺癌)
実施例18	5	10	3	7	9
実施例19	6	9	2	7	10
実施例62	6	6	6	100	>100
実施例67	6	8	4	9	100

以下に具体的な製剤例を示す。

製剤例1（カプセル剤）

N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] -N' - [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ピペラジン・2フマル酸塩 30mg
 微結晶セルロース 30mg

乳糖	3 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	3 m g
全量	9 3 m g

上記成分を常法により混合した後ゼラチンカプセルに充填し、カプセル剤を得た。

製剤例 2 (錠剤)

N- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ベンジル] -N' - [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] ホモピペラジン・2フマル酸塩		3 0 m g
でん粉		4 4 m g
でん粉 (のり用)		5. 6 m g
ステアリン酸マグネシウム		0. 4 m g
カルボキシメチルセルロースカルシウム		2 0 m g
全量		1 0 0 m g

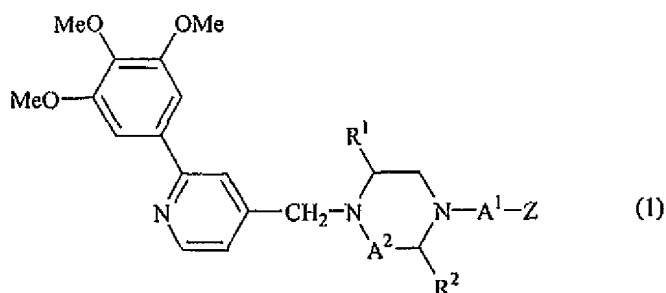
上記成分を常法により混合し錠剤を得た。

製剤例 3 (注射剤)

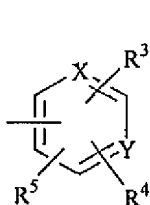
シス-N, N' -ビス [[2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) ピリジン-4-イル] メチル] -2, 6-ジメチルピペラジン・4塩酸塩 (1 0 0 m g) 及び塩化ナトリウム (9 0 0 m g) を約 8 0 m L の注射用蒸留水に溶かし、次いで得られた溶液に注射用蒸留水を加え、総量 1 0 0 m L にする。これを無菌濾過した後遮光アンプル 1 0 本に分注、シールし、無菌の注射剤を得た。

請求の範囲

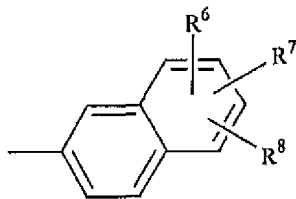
1. 次の一般式 (1)



[式中、 A^1 は $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-CH=CH-$ 、 $-CO-(CH_2)_n-$ 又は $-CO-(CH_2)_n-CH=CH-$ (式中、 n は0～3の数を示す)を示し； A^2 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CO-$ 又は $-CH(CH_3)-$ を示し； R^1 は水素原子又はアルキル基を示し； R^2 は水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、カルボキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、アミノアルキル基又はグアニジノアルキル基を示し； Z は式 (2) 又は (3)



(2)



(3)

(式中 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、又はニトロ基を示し； R^5 は、水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ナフチル基、又はアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基及びフェニル基から選ばれる1～3個が置換していてもよいフェニル基を示し； X 及び Y は同一又は異なって $=CH-$ 又は

=N-を示す)を示す。ただし、 R^1 及び R^2 が同時に水素原子のとき、 Z は3, 4, 5-トリメトキシフェニル基ではない。]

で表される環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物を有効成分として含有する癌治療薬。

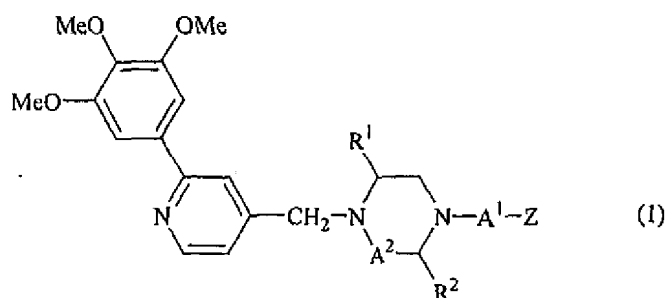
2. R^1 が水素原子又は C_1-C_6 -アルキル基であり； R^2 が水素原子、 C_1-C_6 -アルキル基、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル基、 C_6-C_{10} -アリール- C_1-C_6 -アルキル基、1又は2個の窒素原子を有する5又は6員のヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキル基、カルボキシ- C_1-C_6 -アルキル基、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル基、アミノ- C_1-C_6 -アルキル基又はグアニジノ- C_1-C_6 -アルキル基である請求項1記載の癌治療薬。

3. R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 及び R^8 が、同一又は異なって水素原子、 C_1-C_6 -アルキル基、 C_1-C_6 -アルコキシ基、ハロゲン原子又はニトロ基であり； R^5 が水素原子、 C_1-C_6 -アルキル基、 C_1-C_6 -アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ナフチル基、又は C_1-C_6 -アルキル基、 C_1-C_6 -アルコキシ基、ハロゲン原子及びフェニル基から選ばれる1～3個が置換していてもよいフェニル基である請求項1記載の癌治療薬。

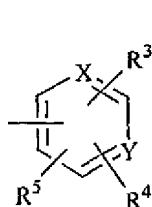
4. 請求項1～3いずれか1項記載の環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物、及び薬学的に許容される担体を含有する癌治療用医薬組成物。

5. 癌の治療薬製造のための請求項1～3記載の環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物の使用。

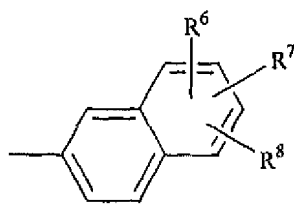
6. 次の一般式(1)



〔式中、 A^1 は $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-CH=CH-$ 、 $-CO-(CH_2)_n-$ 又は $-CO-(CH_2)_n-CH=CH-$ （式中、 n は0～3の数を示す）を示し； A^2 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CO-$ 又は $-CH(CH_3)-$ を示し； R^1 は水素原子又はアルキル基を示し； R^2 は水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アリールアルキル基、ヘテロアリールアルキル基、カルボキシアルキル基、カルバモイルアルキル基、アミノアルキル基又はグアニジノアルキル基を示し； Z は式（2）又は（3）



(2)



(3)

（式中 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 及び R^8 は同一又は異なって水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、又はニトロ基を示し； R^5 は、水素原子、アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ナフチル基、又はアルキル基、アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基及びフェニル基から選ばれる1～3個が置換していてもよいフェニル基を示し； X 及び Y は同一又は異なって $=CH-$ 又は $=N-$ を示す）を示す。ただし、 R^1 及び R^2 が同時に水素原子のとき、 Z は3，4，5-トリメトキシフェニル基ではない。〕

で表される環状ジアミン化合物、その酸付加塩又はそれらの水和物の有効量を投与することを特徴とする癌の処置方法。

7. R^1 が水素原子又は C_1-C_6 -アルキル基であり； R^2 が水素原子、 C_1-C_6 -アルキル基、ヒドロキシ- C_1-C_6 -アルキル基、 C_6-C_{10} -アリール- C_1-C_6 -アルキル基、1又は2個の窒素原子を有する5又は6員のヘテロアリール- C_1-C_6 -アルキル基、カルボキシ- C_1-C_6 -アルキル基、カルバモイル- C_1-C_6 -アルキル基、アミノ- C_1-C_6 -アルキル基又はグアニジノ- C_1-C_6 -アルキル基である請求項6記載の処置方法。

8. R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 及び R^8 が、同一又は異なって水素原子、 C_1-C_6 -アルキル基、 C_1-C_6 -アルコキシ基、ハロゲン原子又はニトロ基であり； R^5 が水素原子、 C_1-C_6 -アルキル基、 C_1-C_6 -アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、ナフチル基、又は C_1-C_6 -アルキル基、 C_1-C_6 -アルコキシ基、ハロゲン原子及びフェニル基から選ばれる1～3個が置換していてもよいフェニル基である請求項6記載の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13048

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/496, 31/551, 31/506, A61P35/00, C07D213/36,
401/12, 401/14, 213/81, 401/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/496, 31/551, 31/506, A61P35/00, C07D213/36,
401/12, 401/14, 213/81, 401/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A.	US 6432957 B1 (KOWA CO., LTD.), 13 August, 2002 (13.08.02), (Family: none)	1-5
A	WO 93/22303 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 11 November, 1993 (11.11.93), & EP 637304 A1 & CN 1083475 A & JP 7-505897 A	1-5
A	EP 774257 A2 (KOWA CO., LTD.), 21 May, 1997 (21.05.97), & US 5723465 A & JP 9-143075 A	1-5
P, A	US 2003/022887 A1 (KOWA CO., LTD.), 30 January, 2003 (30.01.03), & WO 03/002536 A1	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing
date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means

"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 November, 2003 (27.11.03)

Date of mailing of the international search report
09 December, 2003 (09.12.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13048

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	US 6509329 B1 (KOWA CO., LTD.), 21 January, 2003 (21.01.03), & WO 03/002535 A1	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13048

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6 to 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 6 to 8 involve methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/496, 31/551, 31/506, A61P35/00,
C07D213/36, 401/12, 401/14, 213/81, 401/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/496, 31/551, 31/506, A61P35/00,
C07D213/36, 401/12, 401/14, 213/81, 401/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 6432957 B1 (KOWA CO., LTD.) 2002.08.13 (ファミリーなし)	1-5
A	WO 93/22303 A1 (GLAXO GROUP LTD.) 1993.11.11 & EP 637304 A1 & CN 1083475 A & JP 7-505897 A	1-5
A	EP 774257 A2 (KOWA CO., LTD.) 1997.05.21 & US 5723465 A & JP 9-143075 A	1-5
PA	US 2003/022887 A1 (KOWA CO., LTD.) 2003.01.30 & WO 03/002536 A1	1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 11. 03

国際調査報告の発送日

09.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

谷尾 忍

4P

9550

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	US 6509329 B1(KOWA CO., LTD.)2003.01.21 & WO 03/002535 A1	1-5

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6-8 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲6-8は、治療による人体の処置方法を含むものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。